

Home | Search | Order | Shopping Cart | Login | Site Map | Help



## JP4334357A2: ACYL DERIVATIVE HAVING ENZYME-INHIBITING ACTION

[View Images \(1 pages\)](#) | [View INPADOC only](#)

Country: **JP Japan**

Kind:

Inventor(s): **HOSODA AKIHIKO  
TANABE NAOKO  
NAKAYAMA TAKAHIDE  
SEKINE YASUO  
SHIBATA MASAHIRO  
INABA JIRO  
TAKASAKI KAZUHIKO**

Applicant(s): **FUJIREBIO INC**  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Issued/Filed Dates: **Nov. 20, 1992 / May 2, 1991**

Application Number: **JP1991000128256**

IPC Class: **C07C 233/57; A61K 31/445; A61K 31/495; A61K 31/55; C07C 49/35;  
C07C 69/74; C07C 69/757; C07C 271/38; C07C 317/24; C07C 317/44;  
C07D 205/04; C07D 207/16; C07D 207/48; C07D 211/60; C07D 211/62;  
C07D 211/96; C07D 223/06; C07D 225/02; C07D 243/04; C07D 401/06;  
C07D 413/06; C07D 417/06; A61K 31/16; A61K 31/165; A61K 31/185;  
A61K 31/19; A61K 31/195; A61K 31/215; A61K 31/22; A61K 31/235;  
A61K 31/255; A61K 31/395; A61K 31/40;**

Abstract: **Purpose:** To provide a novel compound having a prolyl endopeptidase activity- inhibiting action and useful as an anti-dement agent, especially an anti-amnestic agent.

**Constitution:** A compound of formula I [X is COR1, CO2R2, SO2R3, etc., (R1-R3 are H, 1-15C hydrocarbon, etc.,); Y, Z are methine, N; A is single bond, methylene, 2-3C polymethylene; B is methylene, 2-3C polymethylene; W is amino acid residue, -D-CO-(D is 1-4C alkylene, etc.,); n is 0,1; C is -OR9, -N(R10)(R11) (R9 is 1-10C hydrocarbon; R10, R11 can be combined with each other into a substitutable cyclic ring group)], e.g. N-(D,L-1-benzyloxycarbonylpiperidine-2- carbonyl)(L)-methionine ethyl ester. The compound of formula I is produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula: E2-(W)n-C(E2 is the same as E1) in the presence of a condensing agent (e.g. carbonyldiimidazole) in a solvent such as THF at -20 to 30°C.

**COPYRIGHT:** (C)1992,JPO&Japio

Family: [Show known family members](#)

Other Abstract Info: **DERABS C93-005522 DERC93-005522**

**BEST AVAILABLE COPY**

Foreign References: (No patents reference this one)

Powered by **DB2**  
and Net.Data

Nominate this  
invention  
for the Gallery...

Alternative  
Searches



Patent Number



Boolean Text



Advanced Text

Browse



U.S. Class  
by title



U.S. Class  
by number



**TDB**  
IBM Technical  
Disclosure Bulletin

[Privacy](#) | [Legal](#) | [Gallery](#) | [IP Pages](#) | [Advertising](#) | [FAQ](#) | [Contact Us](#)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-334357

(43)公開日 平成4年(1992)11月20日

(51)Int.Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 2/33/57  
A 61 K 31/415  
31/495  
31/55  
C 07 C 49/35

識別記号  
7106-4H  
AAM  
7252-4C  
7252-4C  
7252-4C  
7252-4H

F1

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数8(全59頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平3-128256

(22)出願日 平成3年(1991)5月2日

(71)出願人 000237204

富士レビオ株式会社  
東京都新宿区西新宿2丁目7番1号

(72)発明者 細田 昭彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レビオ株式会社内

(72)発明者 出辺 直子

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レビオ株式会社内

(72)発明者 中山 敬英

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レビオ株式会社内

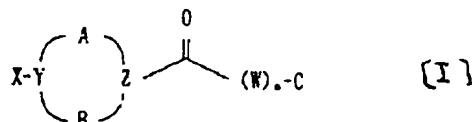
最終頁に統く

(50)【発明の名称】 酵素阻害作用を有するアシル誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 プロリルエンドペプチダーゼの酵素活性を阻害するアシル誘導体を提供する。 \*

\*【構成】 一般式(I)で表わされる酵素阻害作用を有するアシル誘導体。



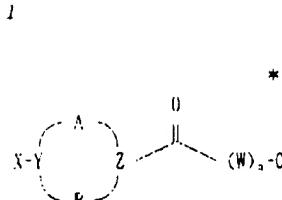
式中XはCOR<sup>1</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、  
CON<sup>R</sup><sup>4</sup>

を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす(具体的には、A-ZBで表わされる環はビペリジン、ピロリジン、アピチジノン、ビペラジン、ホモビペラジ

ン、8-アザシクロオクタン等の環である)。又WはN端でカルボニル基に結合するアミノ酸残基を表わし、nは1又は1である。CはOR<sup>5</sup>又は-N(R<sup>1,0</sup>)(R<sup>1,1</sup>)を表わす。)

【効果】 この化合物はプロリルエンドペプチダーゼに対する酵素阻害作用を持つ新規な構造を有し、阻害作用がいっそう増強された化合物であり抗痴呆剤特に抗健忘症剤としての効果が期待される。

〔特許請求の範囲〕  
〔請求項1〕 一般式



で表わされる化合物  
式中



$R'$ 、 $R'$ 、 $R'$ 、 $R'$ 及び $R'$ は同一もしくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数1から15の直鎖状、分歧鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、 $Y$ 、 $Z$ は同一もしくは相異なってメチレン基又は空素原子を表わし、 $A$ は単結合もしくはメタレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、 $B$ はメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。 $W$ はアミノ酸残基又は $-D-CH(O)-$ を表わし、 $D$ は炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は $-C(R')_2(R')-N(R')-$ を表わす。 $R'$ 、 $R'$ 、 $R'$ は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また $-C(R')_2(R')-N(R')-$ は $-C(R')_2(R')-N(R')-$ と1-体となって1から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。 $n$ は0又は1である。 $C$ は $-OR'$ 、 $-N(R')_2(R')$ を表わし。 $R'$ は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分歧鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表わす。 $R'$ 及び $R'$ は1-体となって置換されていても良い環基を有する。で示されるアシル誘導体。

〔請求項2〕 前記化1において、 $C$ が $-OR'$ であるアシル誘導体。

〔請求項3〕 前記化1において、 $C$ を構成する $R'$ が炭素数1から10の直鎖状、若しくは分歧鎖状の飽和炭化水素基で置換されていても良い炭素数1から15の直鎖状、分歧鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基を表わす。

\* [化1]

2

※化水素基である請求項1に記載のアシル誘導体。

〔請求項4〕 前記化1において、 $R'$ がメチル基、エチル基、 $t$ -ブチル基である請求項1、請求項2又は請求項3記載のアシル誘導体。

〔請求項5〕 前記化1において、 $C$ が $-N(R')_2(R')$ であるアシル誘導体。

〔請求項6〕  $-N(R')_2(R')$ が1-体となって4から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオウ原子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のアシル誘導体。

〔請求項7〕  $-N(R')_2(R')$ がピロリジン、チアゾリジン、2-ホルミル-ピロリジン、4-ホルミル-チアゾリジン、2-ホルミルアゼチジン、アゼチジン、ピベリジン、モルホリン又はチオモルホリンである請求項1、請求項5又は請求項6記載のアシル誘導体。

〔請求項8〕 前記化1において、 $Y$ 、 $A$ 、 $Z$ 及び $B$ を以って形成される環状構造が3から8員環である請求項1記載のアシル誘導体。

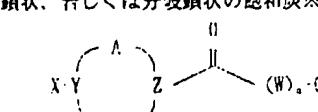
〔発明の詳細な説明〕

〔0001〕

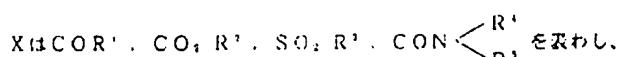
〔産業上の利用分野〕 本発明はプロリルエンドペプチダーゼ(Prolyl endopeptidase-以下“PEP”と略称する。)活性阻害作用を有する一般式

〔0002〕

〔化1〕



で表わされる化合物  
式中



〔0003〕  $R'$ 、 $R'$ 、 $R'$ 、 $R'$ 及び $R'$ は同一もしくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されていて

も良い炭素数1から15の直鎖状、分歧鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化

水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチレン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。

【0004】Wはアミノ酸残基又は- $\text{D}-\text{CO}-$ を表わし、Dは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-\text{N}(\text{R}^6)-$ を表わす。

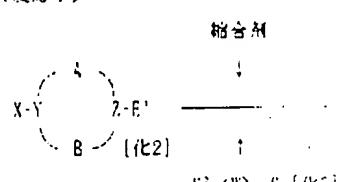
【0005】 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は同一又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また- $\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-\text{N}(\text{R}^6)-$ は一體となって4から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。

【0006】nは2又は1である。

【0007】Cは- $\text{OR}^7$ 、- $\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ を表わし、R<sup>7</sup>は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表す。R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は一體となって置換されていても良い環基を有する、で、されるアシル誘導体に関する。

【0008】

【従来の技術】P-PEPは、パソブレシンの如き、プロリジンをもつペプチドを分解する作用を有する酵素である。一方、パソブレシンは脳内において、パソブレシンを(脳内に)投与することにより健忘症に対する改善効果があることが報告され(Nature, 212, 148-4 (1966))。その量が減少することにより健忘症が誘発されることが示唆されている。即ち、この種の健忘症を改善させるためには、P-PEPを阻害せらるか、あるいは、脳内のパソブレシンを直接与えるかの方法を探査することができる。近年、パソブレシンの関与した健忘症(反応)



【0015】(式中、E<sup>1</sup>又はE<sup>2</sup>は同一又は相異なつて水素原子又はカルボキシル基を表わし、A、B、C、W、X、Y、Z及びnは前記と同じである。)本反応は、前記式化2で表わされる化合物と前記式化3で表わされる化合物を結合剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

【0016】本反応に用いることのできる前記式化2で表わされる化合物としては例えば、L-1-(メトキカルボニル)-アセチジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-アセチジン-2-カルボン酸、

\*忘症改善にあたっては、パソブレシンの製剤化の困難性、人手の容易さ、生体内の安定性の理由からP-PEPを阻害させる効果を有する化合物を開発することが盛んに行なわれている。この阻害を示す化合物としては例えば、ONO-1603(特開平1-156957)、Cibz-Pro-Proinal(日本農芸化学会誌58(No. 11), 1147(1984))、KNP-057(日農理誌94, 223(1989))など。ビロリジン骨格あるいはチアゾリジン骨格を有する化合物が知られている。

【0009】さらに、P-PEP阻害を示す化合物にはH1V合胞体形成抑制作用を有することも報告されており(特開平2-124818)、抗H1V剤としての可能性も示唆されている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来知られている前記ビロリジン骨格やチアゾリジン骨格を有する化合物は、P-PEP活性阻害作用を有するものの、未だ十分な臨床上の効果が得られておらず、更に有効な誘導体の開発が望まれている。

【0011】

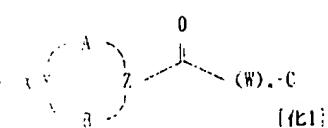
【課題を解決するための手段】本発明者は、P-PEP活性阻害剤の活性増強を目的とし、既往研究の結果、前記化1で示されるアシル誘導体に高いP-PEP活性阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0012】本発明化合物は、抗健忘剤、脳循環改善剤、抗H1V剤、P-PEP活性阻害剤として有用であり、健忘症の治療剤及び予防薬として期待されている環状構造を有するアシル誘導体に関するものである。

【0013】以下、本発明化合物を製造工程に従ってより詳細に説明する。

【0014】

【化2】



ボン酸、1-(イソプロピルオキシカルボニル)-アセチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビロリジン-2-カルボン酸、L-1-(1-ブトキシカルボニル)-ビロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、L-1-(シクロベンチルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(エトキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ブトキシカルボニル)-ビ

酸、L-1-(クロチルオキシカルボニル)-1-アザ-シクロオクタン-3-カルボン酸、L-1-(シクロヘキシルメチルオキシカルボニル)-1-アザ-シクロオクタン-2-カルボン酸、トランス-2-(メトキカルボニル)-シクロプロパンカルボン酸、トランス-2-(プロピルオキシカルボニル)-シクロブタンカルボン酸、トランス-3-(ベンジルオキシカルボニル)-シクロブタンカルボン酸、トランス-2-(4-クロロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸、シス-3-(n-ブトキシカルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-2-(ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-3-(ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(2-クロロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3-クロロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-(4-クロロ-ベンジルオキシカルボニル)

10 20 30 40 50 -シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-(4-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2-プロモ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3-プロモ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-プロモ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-(1-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2-フェノキシ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(3-フェノキシ-ベンジルオキシカルボニル)-シク



ル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-メトキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(フェニルチオアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-クロロフェニルチオアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-フェニルブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-クロロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-フルオロフェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(5-フェニルベンタノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(ベンザルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-クロロ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-クロロ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-アミノ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-シアノ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-フェノキシ-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-フェニル-ベンゾイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(フローラル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-チオフェンカルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(ニコチノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(イソニコチノイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(キノリン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(イソキノリン-1-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(イソキノリン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(ビロール-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(ビラジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(1-ベンジルオキシカルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-オクソ-ビロリジン-2-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-ベニジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(1-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-ニトロ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-メトキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-メトキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-フェノキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-

(2-シアノ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-トリフルオロメチル-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-ベンジルオキシ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3,4-ジクロロ-シンナモイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-(3-ビリジル)-アクリロイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(フェニルアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(2-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(フェノキシアセチル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-メトキシ-2-ナフトイル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-アミノブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-(4-(N-フェニル-アミノ)-ブチリル) - ビペリジン-4-カルボン酸, 1-1-(シンナモイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸, L-1-(2-クロロ-シンナモイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸, L-1-(1-ナフトイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸, L-1-(2-ナフトイル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸, L-1-(3-フェニルプロピオニル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸, L-1-(4-フェニルブチリル) - ホモビペリジン-4-カルボン酸, (L)-1-(フェノキシ-アセチル)-ホモビペリジン-3-カルボン酸, (L)-1-(フェニルチオアセチル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸, トランス-3-(シクロヘキシルアセチル) - シクロブタカルボン酸, トランス-2-(シクロヘキサンカルボニル) - シクロベンタカルボン酸, トランス-3-(チオフェン-2-カルボニル) - シクロベンタカルボン酸, 4-(3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸, 4-(シンナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸, 4-(2-クロロ-シンナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸, 4-(1-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸, 4-(2-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボン酸, 4-(3-フェニルプロピオニル) - シクロヘブタン-1-カルボン酸, 4-(シンナモイル) - シクロヘブタン-1-カルボン酸, 4-(2-クロロ-シンナモイル) - シクロヘブタン-1-カルボン酸, 4-(1-ナフトイル) - シクロヘブタン-1-カルボン酸, 4-(2-ナフトイル) - シクロヘブタン-1-カルボン酸, 4-(3-フェニルプロピオニル) - シクロオクタン-1-カルボン酸, 4-(シンナモイル) - シクロオクタン-1-カルボン酸, 4-(2-ク

11

13

シベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、4-(2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、4-(3, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、4-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) - ビペラジン、4-(クロチルオキシカルボニル) - ビペラジン、L-3-(t-ブトキシカルボニル) - ホモビペラジン、L-3-(クロチルオキシカルボニル) - ホモビペラジン、L-4-(ネオベンチルオキシカルボニル) - 1-アザ-シクロオクタン、L-5-(シクロベニチルオキシカルボニル) - 1-アザ-シクロオクタン、1-(メトキシカルボニル) - ビペラジン、1-(エトキシカルボニル) - ビペラジン、1-(t-ブトキシカルボニル) - ビペラジン、1-(ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2-クロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3-クロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(4-クロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(4-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2-ブロモ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3-ブロモ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(4-ブロモ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(4-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(4-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2-フェノキシベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3-フェニノキシベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(4-フェノキシベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2, 6-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(3, 4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(クロチルオキシカルボニル) - ビペラジン、1-(t-ブトキシカルボニル)

17

ホモビペラジン、1-(アリルオキシカルボニル)-ホモビペラジン、1-(3-クロロベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン、1-(シンナミルオキシカルボニル)-ホモビペラジン、1-(1-ナフチルオキシカルボニル)-ホモビペラジン、1-(エトキシカルボニル)-1,5-ジアザ-シクロオクタン、1-(シクロヘキシルオキシカルボニル)-1,5-ジアザ-シクロオクタン、1-(ベンジルオキシカルボニル)-1,5-ジアザ-シクロオクタン、1-(3-プロモベンジルオキシカルボニル)-1,5-ジアザ-シクロオクタン、1-(プロピルオキシカルボニル)-1,4-ジアザ-シクロオクタン、1-(アリルオキシカルボニル)-1,4-ジアザ-シクロオクタン、1-(ベンジルオキシカルボニル)-1,4-ジアザ-シクロオクタン、1-(2-クロニベンジルオキシカルボニル)-1,4-ジアザ-シクロオクタン、1-(エタンスルホニル)-アゼチジン、3-(メタンスルホニル)-アゼチジン、3-(エタンスルホニル)-アゼチジン、L-2-(ベンゼンスルホニル)-アゼチジン、3-(ベンゼンスルホニル)-アゼチジン、L-2-(シクロヘンタンスルホニル)-ビロリジン、L-2-(2-メチル-ベンゼンスルホニル)-ビロリジン、L-3-(ベンゼンスルホニル)-ビロリジン、L-2-(ブタンスルホニル)-ビロリジン、L-2-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビロリジン、L-3-(ベンゼルホニル)-ビロリジン、L-3-(ベンゼンスルホニル)-ビロリジン、4-(メタンスルホニル)-ビロリジン、4-(ロートルエンスルホニル)-ビロリジン、4-(o-トルエンスルホニル)-ビロリジン、4-(ナフタレン-1-スルホニル)-ビロリジン、4-(ナフタレン-2-スルホニル)-ビロリジン、4-(キノリン-8-スルホニル)-ビロリジン、4-(イソキノリン-5-スルホニル)-ビロリジン、4-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ビロリジン、4-(3-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ビロリジン、4-(トリフルオロメタンスルホニル)-ビロリジン、1-(メタンスルホニル)-ホモビロリジン、1-(トリフルオロメタンスルホニル)-ホモビロリジン、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビロリジン、1-(4-プロモベンゼンスルホニル)-ホモビロリジン、4-(ベンゼンスルホニル)-1-アザ-シクロオクタン、4-(ナフタレン-1-スルホニル)-1-アザ-シクロオクタン、4-(ナフタレン-2-スルホニル)-1-アザ-シクロオクタン、5-(ベンゼンスルホニル)-1-アザ-シクロオクタン、5-(ナフタレン-1-スルホニル)-1-アザ-シクロオクタン、1-(メタンスルホニル)-ビペラジン、1-(ベンゼンスルホニル)-ビペラジン、1-(4-メチ

18

ルベンゼンスルホニル)-ビペラジン、1-(2-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン、1-(ナフタレン-1-スルホニル)-ビペラジン、1-(キノリン-8-スルホニル)-ビペラジン、1-(イソキノリン-5-スルホニル)-ビペラジン、1-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ビペラジン、1-(3-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ビペラジン、1-(トリフルオロメタンスルホニル)-ビペラジン、1-(メタンスルホニル)-ホモビペラジン、1-(ベンゼンスルホニル)-ホモビペラジン、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジン、1-(2-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジン、1-(ナフタレン-1-スルホニル)-ホモビペラジン、1-(ナフタレン-2-スルホニル)-ホモビペラジン、1-(キノリン-8-スルホニル)-ホモビペラジン、1-(イソキノリン-5-スルホニル)-ホモビペラジン、1-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ホモビペラジン、1-(3-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-ホモビペラジン、1-(トリフルオロメタンスルホニル)-ホモビペラジン、1-(4-2-アセチルアゼチジン、L-2-ブロバノイルアゼチジン、L-3-ビバロイルアゼチジン、3-シクロヘキシルカルボニルアゼチジン、3-ベンゾイルアゼチジン、L-2-ホルミル-ビロリジン、L-2-シクロナモイルビロリジン、L-3-シクロヘキシルアセチルビロリジン、L-3-(3-フェニルプロピオニル)-ビロリジン、L-3-(1-ナフトイル)-ビロリジン、L-2-アセチル-ビペリジン、L-2-ベンゾイル-ビペリジン、L-3-ベンゾイル-ビペリジン、L-3-フェニルアセチル-ビペリジン、L-3-デキノイル-ビペリジン、L-3-(4-アミノ-ブタノイル)-ビペリジン、L-3-(チオフェン-2-カルボニル)-ビペリジン、4-ホルミル-ビペリジン、4-アセチル-ビペリジン、4-ブロピオニル-ビペリジン、4-ブチリル-ビペリジン、4-イソブチリル-ビペリジン、4-バレリル-ビペリジン、4-イソバレリル-ビペリジン、4-ビバロイル-ビペリジン、4-ヘキサノイル-ビペリジン、4-ヘプタノイル-ビペリジン、4-オクタノイル-ビペリジン、4-ノナノイル-ビペリジン、4-デカノイル-ビペリジン、4-シクロヘキサンカルボニル-ビペリジン、4-シクロヘプタンカルボニル-ビペリジン、4-シクロヘンチルアセチル-ビペリジン、4-アクリロイル-ビペリジン、4-ブロピオイル-ビペリジン、4-クロトノイル-ビペリジン、4-シナモイル-ビペリジン、4-(2-クロロシナモイル)-ビペリジン、4-(3-クロロシナモイル)-ビペリジン、4-(4-クロロシナモイル)-ビペリジン、4-(2-ニトロシナモイル)-ビペリジン、4-

(3-ニトロシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-ニトロシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-ブロモシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-ブロモシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-ブロモシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-メトキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-メトキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-メトキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-フェノキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-フェノキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(4-フェノキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-シアノ-シンナモイル) -ビペリジン、4-(2-ベンジルオキシシンナモイル) -ビペリジン、4-(2-トリフルオロメチルシンナモイル) -ビペリジン、4-(3,4-ジクロロシンナモイル) -ビペリジン、4-(3-(3-ビリジル)アクリロイル) -ビペリジン、4-(フェニルアセチル) -ビペリジン、4-(ジフェニルアセチル) -ビペリジン、4-(3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン、4-(2-フェニルプロピオニル) -ビペリジン、4-(フェノキシアセチル) -ビペリジン、4-(フェニルチオアセチル) -ビペリジン、4-(4-クロロ-3-フェニルチオアセチル) -ビペリジン、4-(3-フェニルブチリル) -ビペリジン、4-(4-フェニルブチリル) -ビペリジン、4-(2-クロロフェニルアセチル) -ビペリジン、4-(4-フルオロフェニルアセチル) -ビペリジン、4-(5-フェニルベンタノイル) -ビペリジン、4-(ベンザルアセチル) -ビペリジン、4-ベンツイル-ビペリジン、4-(2-クロロ-1-ベンツイル) -ビペリジン、4-(3-クロロ-1-ベンツイル) -ビペリジン、4-(3-アミノ-1-ベンツイル) -ビペリジン、4-(4-シアノ-1-ベンツイル) -ビペリジン、4-(3-フェニル-1-ベンツイル) -ビペリジン、4-(2-チオフランカルボニル) -ビペリジン、4-(ニコチノイル) -ビペリジン、4-(イソニコチノイル) -ビペリジン、4-(キノリン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(イソキノリン-1-カルボニル) -ビペリジン、4-(イソキノリン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(ピロール-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(ピラジン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(1-ベンジルオキカルボニル-ビロリジン-2-カルボニル) -ビペリジン、4-(1-ベンジルオキカルボニル-チアゾリジン-1-カルボニル) -ビペリジン、4-(2-フェニル-3-ベンツイルチアゾリジン-1-カルボニル) -ビペリジン、4-(4-

ル) -ビペリジン、4-(1-ナフトイル) -ビペリジン、4-(2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(3-ニトロ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(4-メトキシ-2-ナフトイル) -ビペリジン、4-(4-アミノ-1-ブチリル) -ビペリジン、4-(4-(N-フェニルアミノ)-1-ブチリル) -ビペリジン、L-3-ビパロイル-ホモビペリジン、L-3-シンナモイル-ホモビペリジン、L-4-(n-ヘキサン-1-オイル) -ホモビペリジン、L-4-(3-クロロベンゾイル) -ホモビペリジン、L-4-(4-フェニルブチリル) -ホモビペリジン、L-4-ベンゾイル-1-アザシクロオクタン、L-4-(1-ナフトイル) -1-アザシクロオクタン、L-5-(シクロベンタンカルボニル) -1-アザシクロオクタン、L-5-(ジフェニルアセチル) -1-アザシクロオクタン、1-ホルミル-ビペラジン、1-アセチル-ビペラジン、1-ブロピオニル-ビペラジン、1-ブチリル-ビペラジン、1-イソブチリル-ビペラジン、1-バレリル-ビペラジン、1-イソバレリル-ビペラジン、1-ビパロイル-ビペラジン、1-ヘキサン-1-オイル-ビペラジン、1-ヘプタノイル-ビペラジン、1-オクタノイル-ビペラジン、1-デカノイル-ビペラジン、1-シクロベンタンカルボニル-ビペラジン、1-シクロヘキサンカルボニル-ビペラジン、1-シクロヘプタンカルボニル-ビペラジン、1-シクロベンナラルアセチル-ビペラジン、1-シクロヘキシルアセチル-ビペラジン、1-アクリロイル-ビペラジン、1-ブロピオイル-ビペラジン、1-クロトノイル-ビペラジン、1-シンナモイル-ビペラジン、1-(2-クロロシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-クロロシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-ニトロシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-ニトロシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-ニトロシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-ブロモシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-ブロモシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-ブロモシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-メトキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-メトキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-フェニキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(4-フェニキシシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-シアノシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-ベンジルオキシンナモイル) -ビペラジン、1-(2-トリフォニルオクタメチルシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-クロロシンナモイル) -ビペラジン、1-(3-

21

1-(3-ヒリジル)-アクリロイル)-ビペラジン、1-(フェニルアセチル)-ビペラジン、1-(ジフェニルアセチル)-ビペラジン、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン、1-(2-フェニルプロピオニル)-ビペラジン、1-(フェノキシアセチル)-ビペラジン、1-(フェニルチオアセチル)-ビペラジン、1-(4-クロロ-フェニルチオアセチル)-ビペラジン、1-(3-フェニルブチリル)-ビペラジン、1-(1-フェニルブチリル)-ビペラジン、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ビペラジン、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビペラジン、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビペラジン、1-(5-フェニルベンタノイル)-ビペラジン、1-(ベンザルアセトール)-ビペラジン、1-ベンゾイル-ビペラジン、1-(2-クロロ-ベンゾイル)-ビペラジン、1-(3-クロロ-ベンゾイル)-ビペラジン、1-(3-アミノ-ベンゾイル)-ビペラジン、1-(4-シアノベンゾイル)-ビペラジン、1-(3-フェノキシ-ベンゾイル)-ビペラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビペラジン、1-(3-フェニルベンゾイル)-ビペラジン、1-(フロイル)-ビペラジン、1-(2-チオフェンカルボニル)-ビペラジン、1-(ニチノイル)-ビペラジン、1-(イソニコチノイル)-ビペラジン、1-(キノリン-2-カルボニル)-ビペラジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビペラジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビペラジン、1-(ビロール-2-カルボニル)-ビペラジン、1-(ビシジン-2-カルボニル)-ビペラジン、1-(1-ヘンジルオキシカルボニル-ビロリジン-2-カルボニル)-ビペラジン、1-(1-ヘンジルオキシカルボニル-ビロリジン-2-カルボニル)-ビペラジン、1-(4-オクソ-ビロリジン-2-カルボニル)-ビペラジン、1-(3-ヘンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビペラジン、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-1-カルボニル)-ビペラジン、1-(1-ナフトイル)-ビペラジン、1-(2-ナフトイル)-ビペラジン、1-(3-ナフト-2-ナフトイル)-ビペラジン、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペラジン、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペラジン、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペラジン、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビペラジン、1-(4-アミノ-ブチリル)-ビペラジン、1-4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビペラジン、1-(オフエン-2-カルボニル)-ホモビペラジン、1-ベンゾイル-ホモビペラジン、1-(ビリジン-3-カルボニル)-ホモビペラジン、1-(シクロヘキサンカルボニル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(3-クロロシンナモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-ジフェニルアセチル

22

ル-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(1-ナフトイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-2-(N-エチルカルバモイル)-アゼチジン、L-2-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-ベンジルカルバモイル)-アゼチジン、3-(ビロリジン-1-カルボニル)アゼチジン、L-2-(N-メチルカルバモイル)-ビペリジン、L-2-(N-ブチルカルバモイル)-ビペリジン、L-2-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン、1-3-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン、L-3-(N-(3-クロロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-メチルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-エチルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-ブチルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-n-ブチルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-i-ブチルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-t-ブチルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-クロロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(3-クロロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(4-クロロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-プロモベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(3-プロモベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(4-ブロモベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-メトキシベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(3-メトキシベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(4-メトキシベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-ニトロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(3-ニトロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(4-ニトロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(3,4-ジメチルベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2,4-ジクロロベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-シアノベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(3-シアノベンジル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-フェニルエチル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(3-フェニルプロピル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(4-フルオルブチル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-アリルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-シナミルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-シクロベンチルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン、4-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン、4-

モイル) - ピペラジン、1 - (N - n - プチルカルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - i - プチルカルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - t - プチルカルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - クロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - クロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - クロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - プロモベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - プロモベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - プロモベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - メトキシベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - メトキシベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - メトキシベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - ニトロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - ニトロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - ニトロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3, 4 - ジメチルベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2, 4 - ジクロロベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - シアノベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - シアノベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - シアノベンジル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - フェニルエチル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - フェニルプロピル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - フェニルブチル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (アリルカルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - シンナミルカルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - シクロベンチルカルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - クロロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - クロロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - クロロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - プロモフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - プロモフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - プロモフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - メトキシフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - メトキシフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - メトキシフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (2 - ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (3 - ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (4 - ニトロフェニル) - カルバモイル) - ピペラジン、1 - (N - (9 - フルオキニルメチル) - カルバモイル) - ピペラジン、1

1-(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン, 1-(N-(3,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン, 1-(N-(2,4-ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン, 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ビペラジン, 1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ビペラジン, 1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ビペラジン, 1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ビペラジン, 1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン, 1-(ビロリジンカルボニル)-ビペラジン, 1-(ビペリジンカルボニル)-ビペラジン, 1-(モルホリンカルボニル)-ビペラジン, 1-(1-ベンジル-ビペラジンカルボニル)-ビペラジン, 1-(1-フェニル-ビペラジンカルボニル)-ビペラジン, 1-(4-ベンジル-ビペリジン-1-カルボニル)-ビペラジン, 1-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ビペラジン, 1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ビペラジン, 1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン, 1-(N-(p-トルエンスルホニル)-カルバモイル)-1-ホモビペラジン, 1-(N-シナミルカルバモイル)-1-ホモビペラジン, 1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモビペラジン, 1-(N-ブチルカルバモイル)-ホモビペラジン, 1-(N-ベンジルカルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン, 1-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン, 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン, 1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン, 1-(N-フェニルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタンなどを挙げることができる。又本反応に用いることでのる前記式化3で表わされる化合物としては、例えば、3-(アセチジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(ビロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸、3-(3,4-ジヒドロビロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(モルホリン-1-カルボニル)プロピオン酸、3-(チオモルホリン-1-カルボニル)プロピオン酸、E-3-(アセチジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、E-3-(3,4-ジヒドロビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(ビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、E-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、E-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(アセチジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(3,4-

ジヒドロビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(ビペリジン-1-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、Z-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸、トランス-2-(ビロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(ビロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(ビロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2-(ビロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸、トランス-2-(ビロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(ビロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(ビロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-(ビロリジン-1-カルボニル)-酢酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酢酸、2-(ビロリジン-1-カルボニル)-酢酸、4-(ビロリジン-1-カルボニル)-酢酸、4-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酢酸、5-(ビロリジン-1-カルボニル)-吉草酸、5-(チアゾリジン-3-カルボニル)-吉草酸、E-3-(ビロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(ビロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(ビロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(ビロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸、E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、E-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、Z-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸、2-(ビロリジン-1-カルボニル)-安息香酸、2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-安息香酸、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソブリルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ベンチルアルコール、ネオベンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコール、

ル、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコール、シクロプロビルアルコール、シクロブチルアルコール、シクロベンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロベンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-クロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アセチジン、ビロリジン、チアゾリジン、3-4-デヒドロビロリジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、L-2-エトキシカルボニルアセチジン、3-エトキシカルボニルアセチジン、L-2-ヒドロキシメチルアセチジン、3-ヒドロキシメチルアセチジン、1-2-エトキシカルボニルビロリジン、L-3-エトキシカルボニルビロリジン、L-2-ヒドロキシメチルビロリジン、L-3-ヒドロキシメチルビロリジン、L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニルビロリジン、3-エトキシカルボニル3-4-デヒドロビロリジン、4-エトキシカルボニルビロリジン、L-2-ヒドロキシメチルビロリジン、L-2-ヒドロキシメチルビロリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニルビロリジン、3-エトキシカルボニル3-4-デヒドロビロリジン、L-2-ヒドロキシメチル3-4-デヒドロビロリジン、3-ヒドロキシメチル3-4-デヒドロビロリジン、L-2-メトキシカルボニルビペリジン、L-3-メトキシカルボニルビペリジン、L-2-ヒドロキシメチルビペリジン、L-3-ヒドロキシメチルトペリジン、4-ヒドロキシメチルビペリジン、L-3-メトキシカルボニルモルホリン、L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、L-3-ヒドロキシメチルモルホリン、グリシン、エチルエステル塩酸塩、L-アラニン、メチルエステル塩酸塩、L-ノルバリン、エチエステル塩酸塩、L-バリン、メチルエステル塩酸塩、L-バリン、エチルエステル塩酸塩、シクロベンチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、D-バリン、エチルエステル塩酸塩、L-ロイシン、メチルエステル塩酸塩、L-ロイシン、エチルエステル塩酸塩、L-イソロイシン、メチルエステル塩酸塩、L-イソロイシン、エチルエステル塩酸塩、L-ノルロイシン、エチルエステル塩酸塩、L-ローベンジルセオニン、エチルエステル塩酸塩、L-ローベンジルセリン、ベンジルエステル塩酸塩、L-アスパラギン酸、ジエチルエステル塩酸塩、L-アスパラギン、エチルエステル塩酸塩、L-グルタミン、エチルエステル塩酸塩、L-s-エチルシステイン、エチルエステル塩酸塩、L-s-ベンジルシステイン、エチ

ルエステル塩酸塩、L-メチオニン、メチルエステル塩酸塩、L-メチオニン、エチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-リジン、エチルエステル2塩酸塩、L-アルギニン、メチルエステル2塩酸塩、L-ヒスチジン、ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-フェニルアラニン、エチルエステル塩酸塩、L-フェニルアラニン、シクロベンチルエステル塩酸塩、L-チロシン、ニチルエステル塩酸塩、L-ローベンジルチロシン、メチルエステル塩酸塩、L-トリブトファン、メチルニステル塩酸塩、L-ブロリン、メチルエステル塩酸塩、L-ブロリン-シクロヘキシカルボニルアセチジン、L-2-ヒドロキシメチルアセチジン、3-ヒドロキシメチルアセチジン、1-2-エトキシカルボニルビロリジン、L-3-エトキシカルボニルビロリジン、L-2-ヒドロキシメチルビロリジン、L-3-ヒドロキシメチルビロリジン、L-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-4-エトキシカルボニルチアゾリジン、L-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、L-2-エトキシカルボニルビロリジン、3-エトキシカルボニル3-4-デヒドロビロリジン、4-エトキシカルボニルビロリジン、L-2-ヒドロキシメチル3-4-デヒドロビロリジン、3-ヒドロキシメチル3-4-デヒドロビロリジン、L-2-メトキシカルボニルビペリジン、L-3-メトキシカルボニルビペリジン、L-2-ヒドロキシメチルビペリジン、L-3-ヒドロキシメチルトペリジン、4-ヒドロキシメチルビペリジン、L-3-メトキシカルボニルモルホリン、L-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、L-3-ヒドロキシメチルモルホリン、グリシン、エチルエステル塩酸塩、L-アラニン、メチルエステル塩酸塩、L-ノルバリン、エチエステル塩酸塩、L-バリン、メチルエステル塩酸塩、L-バリン、エチルエステル塩酸塩、シクロベンチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、D-バリン、エチルエステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩、L-アセチジン、メチルエステル塩酸塩、L-ビペリジン-2-カルボン酸、エチルエステル塩酸塩、D-ビペリジン-2-カルボン酸、メチルエステル塩酸塩、L-ビペリジン-3-カルボン酸、エチルエステル塩酸塩、D-ビペリジン-3-カルボン酸、エチルエステル塩酸塩、ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩、L-フェニルグリシン、メチルエステル塩酸塩、ザルコシン、メチルエステル塩酸塩、L-o-ベンジルホモシステイン、エチルエステル塩酸塩、L-アラニン、s-ベンジルホモシステイン、エチルエステル塩酸塩、L-3-4-デヒドロプロリン、メチルエステル塩酸塩、2-アミノイソ酪酸、エチルエステル塩酸塩、2-アミノ-2-エチル酪酸メチルエステル、塩酸塩、2-アミノ-2-n-プロピルベンタン酸、メチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロベンタンカルボン酸、エチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸、ニチルエステル塩酸塩、1-アミノ-シクロヘプタンカルボン酸、エチルエステル塩酸塩、2-アミノ安息香酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息香酸エチル、N-メチル-2-アミノ安息香酸エチル、2-アミノ-3-メチル安息香酸メチル、2-アミノ-6-メチル安息酸メチル、2-クロロ-4-アミノ安息香酸メチル、グリシン、ビロリジンアミド、L-アラニン、アセチジンアミド、β-アラニン、ビロリジンアミド、L-ノルバリン、チアゾリジンアミド、L-バリン、ビロリジンアミド、L-バリン、チアゾリジンアミド、L-ロイシン、ビペリジンアミド、L-ロイシン、アセチジンアミド、L-ノルロイシン、アセチジンアミド、L-ローベンジルセリン、チアゾリジンアミド、L-アスパラギン、ビロリジンアミド、L-グルタミン、ビペリジンアミド、L-s-エチルシステイン、チオギルホリンアミド、L-s-ベンジルシステイン、ビペリジンアミド、L-メチオニン、ビロリジンアミド、D、L-アルギニン、チアゾリジンアミド、L-フェニ

29

ルアラニン・アイチジンアミド、L- $\alpha$ -ベンジルチロシン・モルホリンアミド、L-トリプトファン・ビロリジンアミド、L-ブロリン-ビロリジンアミド、L-アーブリジン-ビロリジンアミド、L-チオブロリン-ビロリジンアミド、L-アセチジン・ビペリジンアミド、L-ビペリジン-2-カルボン酸・チオモルホリンアミド、ビペリジン-1-カルボン酸・ビロリジンアミド、L-ホモフェニルアラニン・チアソリジンアミド、ザルコシン・アセチジンアミド、L- $\alpha$ -ベンジル-ホモシテイン-3、4-デヒドロビロリジンアミド、2-アミノイソ酪酸・モルホリンアミド、2-アミノシクロヘプタンカルボン酸・チアソリジンアミド、2-アミノシクロヘプタンカルボン酸・ビロリジンアミド、L-アラニン-L-(2-メトキシカルボニル)-ビロリジンアミド、L-バリン-L-(2-ヒドロキシメチル)ビロリジンアミド、L-バリン-L-(4-メトキシカルボニル)チアソリジンアミド、L-ロイシン-L-(2-ヒドロキシメチル)ビロリジンアミド、L-ミーエチルシテイン-L-(2-メトキシカルボニル)アセチジンアミド、L-フェニルアラニン-L-(2-メトキシカルボニル)ビペリジンアミド、L-チロシン-(4-ヒドロキシメチル)ビペリジンアミド、L-メチオニン-L-(2-ヒドロキシメチル)ビロリジンアミド、L-ブロリン-L-(4-エトキシカルボニル)チアソリジンアミド、L-チオブロリン-L-(2-メトキシカルボニル)アゼナジンアミド、2-アミノイソ酪酸-L-(3-ヒドロキシメチル)モルホリンアミド、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-L-(2-メトキシカルボニル)-3、4-デヒドロビロリジンアミド、などを挙げることができる。

【0017】本反応を行なうにあたっては、前記式化2のE<sup>1</sup>と前記式化3のE<sup>2</sup>が相異なって水素原子又はカルボキシル基である化合物を原料として用いる場合には縮合剤として

\*・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)  
・ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)  
・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロヘキシカルボジイミド  
・N-ヒドロキシクシンイミド共存下のジシクロヘキシカルボジイミド  
・クロロ炭酸エチル  
・クロロ炭酸イソブチル  
10・塩化2,6-ジクロロベンゾイル  
・塩化ビバロイル  
・塩化メタンスルホニル  
・塩化4-メチルベンゼンスルホニル  
などを使用することができる。

【0018】更に本反応を行なうにあたっては、前記式化2のE<sup>1</sup>と前記式化3のE<sup>2</sup>が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として  
・カルボニルジイミダゾール  
・クロロ炭酸フェニル

20・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート  
などを使用することができる。

【0019】いずれの場合においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。

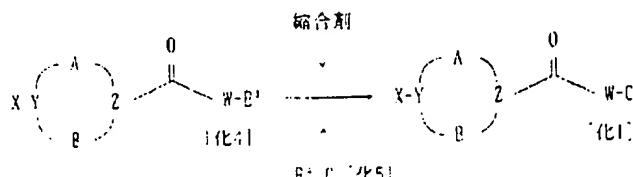
30【0020】また、反応は30℃~-20℃において円滑に進行するものである。

【0021】(反応2)

【0022】

【化3】

(反応2)



【0023】式中E<sup>1</sup>は水酸基又は水素原子を表わし、E<sup>2</sup>は水素原子を表わし、A、B、C、W、X、Y及びZは前記と同じである。

【0024】本反応は、前記式化4で表わされる化合物・前記式化5で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

【0025】本反応に用いることのできる前記式化4で表わされる化合物としては例えば、N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アグリシン

N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アグリシン

50 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-

カルボニル) - グリシン  
N- (トランス- 1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (シス- 1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペラジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) - ピペリジン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペリジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (トランス- 4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (シス- 4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (トランス- 4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (シス- 4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) - クリシン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) - ピペラジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (4- (2-クロロシンナモイル) - ピペリジン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) - ピペリジン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (トランス- 4- (2-クロロシンナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (シス- 4- (2-クロロシンナモイル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1- (2-ナフトイル) - ピペラジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (4- (2-ナフトイル) - ピペリジン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1- (2-ナフトイル) - ピペリジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (トランス- 4- (2-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (シス- 4- (2-ナフトイル) - シクロヘキサン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペラジン-4-カルボニル) - グリシン  
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペリジン-1-カルボニル) - グリシン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペリジン-4-カルボニル) - グリシン

N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル) -グリシン  
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル) -グリシン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル) -グリシン  
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル) -グリシン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル) -グリシン  
 10 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -グリシン  
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -グリシン  
 L- N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -アラニン  
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -アラニン  
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) -アラニン  
 20 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン  
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル) -アラニン  
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル) -アラニン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル) -アラニン  
 30 N- (トランス-1- (3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -アラニン  
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -アラニン  
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -アラニン  
 40 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
 N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル) -アラニン  
 N- (4- (2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル) -アラニン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル) -アラニン  
 50

N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -クロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -クロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -バリン

N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -バリン  
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -バリン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -バリン

N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-パリン  
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-パリン  
1- N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (トランス-1-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (4- (2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1- (2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-イソロイシン  
N- (4- (2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-イソロイシン  
N- (1- (2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-イソロイシン

N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサン-4-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -イソロイシン  
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) -メチオニン



39

4-カルボニル) - プロリン  
N- (トランス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサン- 4-カルボニル) - プロリン  
N- (シス- 1- (N-ベンジルカルバモイル) - シクロヘキサン- 4-カルボニル) - プロリン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - プロリン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン- 1-カルボニル) - プロリン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - プロリン  
N- (トランス- 4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - プロリン  
N- (シス- 4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - プロリン  
N- (1- (ヘンジルオキシカルボニル- ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (4-ベンジルオキシカルボニル- ピペラジン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル- ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (トランス- 1-ベンジルオキシカルボニル- シクロヘキサン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (シス- 1-ベンジルオキシカルボニル- シクロヘキサン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) - ピペラジン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペリジン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) - ピペリジン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (トランス- 4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (シス- 4- (3-フェニルプロピオニル) - シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1- (シンナモイル- ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (4-シンナモイル- ピペリジン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1-シンナモイル- ピペリジン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (トランス- 4-シンナモイル- シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (シス- 4-シンナモイル- シクロヘキサン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) - ピペラジン- 4-カルボニル) - チオプロリン  
N- (4- (2-クロロシンナモイル) - ピペリジン- 1-カルボニル) - チオプロリン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) - ピペリジン- 4-カルボニル) - チオプロリン

4-カルボニル) -チオプロリン  
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 10 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 20 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 30 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(トランス-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(シス-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(シス-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-チオプロリン  
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸

41

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸

10

20

30

40

50

42

N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノ-イソ酪酸  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(シス-4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロベンタンカルボン酸

N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロベ  
 タンカルボン酸  
 N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロ  
 ヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロベンタ  
 カルボン酸  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カル  
 ボニル) -1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カル  
 ボニル) -1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カル  
 ボニル) -1-アミノシクロベンタンカルボン酸  
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ  
 サン-1-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカ  
 ルボン酸  
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン  
 -1-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカルボ  
 ネ酸  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジ  
 ン-4-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカルボ  
 ネ酸  
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジ  
 ン-1-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカルボ  
 ネ酸  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジ  
 ン-4-カルボニル) -1-1-アミノシクロベンタンカ  
 ルボン酸  
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -  
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロ  
 ベンタンカルボン酸  
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク  
 ロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロベン  
 タンカルボン酸  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラ  
 ジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカ  
 ルボン酸  
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカ  
 ルボン酸  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロベンタンカ  
 ルボン酸  
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノ  
 -クロベンタンカルボン酸  
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロ  
 50

ベンタンカルボン酸  
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク  
 ロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロヘキ  
 サンカルボン酸  
 N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロ  
 ヘキサン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサン  
 カルボン酸  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン  
 -4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボ  
 ネ酸  
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン  
 -1-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボ  
 ネ酸  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン  
 -4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボ  
 ネ酸  
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -  
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロ  
 ヘキサンカルボン酸  
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク  
 ロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロヘキ  
 サンカルボン酸  
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニ  
 ル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニ  
 ル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニ  
 ル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン  
 -1-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボ  
 ネ酸  
 N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-  
 カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン  
 酸  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペラジン-  
 4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボ  
 ネ酸  
 N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-  
 1-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボ  
 ネ酸  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-  
 4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボ  
 ネ酸  
 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シ  
 クロヘキサン-1-カルボニル) -1-アミノシクロヘ  
 50

キサンカルボン酸  
 N-(シス-4-(2-クロロシンナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-酢酸  
 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-ブロピオニ酸

47

3 - (4 - (2 - ナフトイル) - ピペリジン - 1 - カルボニル) - プロピオニン酸  
3 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラジン - 4 - カルボニル) - 酢酸  
3 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラジン - 4 - カルボニル) - プロピオニン酸  
2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 4 - カルボニル) - 酢酸  
3 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 4 - カルボニル) - プロピオニン酸  
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 1 - カルボニル) - 酢酸  
3 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 1 - カルボニル) - フロピオニン酸  
トランス - 2 - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
シス - 2 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
トランス - 2 - 1 - (3 - フェニルプロピオニル - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
シス - 2 - (1 - (3 - フェニルプロピオニル - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
トランス - 2 - (1 - シンナモイル - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
シス - 2 - (1 - シンナモイル - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
トランス - 2 - (1 - (2 - クロロ - シンナモイル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
シス - 2 - (1 - (2 - クロロ - シンナモイル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
トランス - 2 - (1 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
トランス - 2 - (1 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
シス - 2 - (1 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
トランス - 2 - (1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
シス - 2 - (1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸  
トランス - 2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ピペラジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 50 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸



51

Z-3-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(1-(4-メチルベンゼンズルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(1-(4-メチルベンゼンズルホニル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(4-(2-クロロシンナモイル-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(4-(4-メチルベンゼンズルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(4-(4-メチルベンゼンズルホニル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(4-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
E-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
Z-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸

2 - (4 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペリジン  
- 1 - カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸  
2 - (4 - (N - ベンジルカルバモイル) - ピペリジン  
- 1 - カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸  
2 - (4 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピペリ  
ジン - 1 - カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボ  
ン酸  
2 - (4 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - ピペリ  
ジン - 1 - カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボ  
ン酸  
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ピペリジン - 1 - カル  
ボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸  
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ピペリジン - 1 - カル  
ボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸  
2 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラ  
ジン - 4 - カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボ  
ン酸  
2 - (1 - (ベンジルオキシカルボニル) - ホモピペラ  
ジン - 4 - カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボ  
ン酸  
2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 4 -  
カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸  
2 - (1 - (2 - ナフトイル) - ホモピペラジン - 4 -  
カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸  
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペリジン - 1 -  
カルボニル) - シクロベンテン - 1 - カルボン酸  
2 - (4 - (2 - ナフトイル) - ホモピペリジン - 1 -  
カルボニル) - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸  
グリシン - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペラジン  
アミド塩酸塩  
グリシン - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ホモピペラ  
ジンアミド塩酸塩  
グリシン - 4 - ベンジルオキシカルボニル - ピペリジン  
アミド塩酸塩  
グリシン - 4 - ベンジルオキシカルボニル - ホモピペラ  
ジンアミド塩酸塩  
グリシン - 1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ピペラ  
ジンアミド塩酸塩  
グリシン - 1 - (3 - フェニルプロピオニル) - ホモピ  
ペラジンアミド塩酸塩  
グリシン - 4 - (3 - フェニルプロピオニル) - ピペリ  
ジンアミド塩酸塩  
グリシン - 4 - (3 - フェニルプロピオニル) - ホモピ  
ペリジンアミド塩酸塩  
グリシン - 1 - シンナモイル - ピペラジンアミド塩酸塩  
グリシン - 1 - シンナモイル - ホモピペラジンアミド塩  
酸塩  
グリシン - 4 - シンナモイル - ピペリジンアミド塩酸塩  
グリシン - 4 - シンナモイル - ホモピペリジンアミド塩  
酸塩

グリシン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 20 ベクジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 30 グリシン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 40 グリシン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 ヒバリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 ヒバリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 ヒバリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジンアミド塩酸塩  
 ヒバリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 ヒバリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペ  
 50 ラジンアミド塩酸塩

၅၃

1. - パリン - 1 - (3-フェニルプロピオニル) - ホモ  
ビペラジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (3-フェニルプロピオニル) - ビペ  
リジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (3-フェニルプロピオニル) - ホモ  
ビペラジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - シンナモイル - ビペラジンアミド塩  
酸塩

1. - パリン - 1 - シンナモイル - ホモビペラジンアミ  
ド塩酸塩

1. - パリン - 4 - シンナモイル - ビペリジンアミド塩  
酸塩

2. 1. - パリン - 4 - シンナモイル - ホモビペリジンアミ  
ド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (2-クロロシンナモイル) - ビペラ  
ジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (2-クロロシンナモイル) - ホモビ  
ペラジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (2-クロロシンナモイル) - ビペリ  
ジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (2-クロロシンナモイル) - ホモビ  
ペリジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (2-ナフトイル) - ビペラジンアミ  
ド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (2-ナフトイル) - ホモビペラジ  
ンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (2-ナフトイル) - ホモビペリジ  
ンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペ  
ラジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (N-ベンジルカルバモイル) - ホモ  
ビペラジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (N-ベンジルカルバモイル) - ビペ  
リジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (N-ベンジルカルバモイル) - ホモ  
ビペリジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
ル) - ビペリジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
ル) - ホモビペリジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
ル) - ビペリジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 4 - (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
ル) - ホモビペリジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
ビペラジンアミド塩酸塩

1. - パリン - 1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
ホモビペラジンアミド塩酸塩

レバリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
ビペリジンアミド塩酸塩  
L-バリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
ホモビペリジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-シンナモイル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-シンナモイル-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
D-バリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
50 リジンアミド塩酸塩

リーバリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ  
ビペリジンアミド塩酸塩  
リーバリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ  
イル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
リーバリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモ  
イル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
リーバリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ  
イル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
リーバリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモ  
イル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
リーバリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
ビペラジンアミド塩酸塩  
リーバリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
ホモビペラジンアミド塩酸塩  
リーバリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
ビペリジンアミド塩酸塩  
リーバリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
ホモビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジ  
ルオキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-ベンジ  
ルオキシカルボニル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジ  
ルオキシカルボニル-ビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-ベンジ  
ルオキシカルボニル-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ  
ニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ  
ニルプロピオニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(3-フ  
ニルプロピオニル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ  
イル-ビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-シンナモ  
イル-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ  
イル-ビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-シンナモ  
イル-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク  
ロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ク  
ロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク  
ロシンナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ク  
ロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩

1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ  
フトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナ  
フトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ  
フトイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナ  
フトイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベ  
ンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベ  
ンジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベ  
ンジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3  
-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩  
酸塩  
30 1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3  
-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンア  
ミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3  
-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩  
酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3  
-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンア  
ミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ  
チルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メ  
チルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩  
酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ  
チルベンゼンスルホニル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メ  
チルベンゼンスルホニル)-ホモビペリジンアミド塩  
酸塩  
40 1-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラ  
ジンアミド塩酸塩  
1-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ  
ペラジンアミド塩酸塩  
1-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリ  
ジンアミド塩酸塩  
1-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビ  
ペリジンアミド塩酸塩  
1-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビ  
ペラジンアミド塩酸塩  
1-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホ  
モビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (3-フェニルプロピオニル) - ピペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (3-フェニルプロピオニル) - ホモピペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1-シンナモイル-ホモビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1-シンナモイル-ホモビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (2-クロロシンナモイル) - ピペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (2-クロロシンナモイル) - ホモビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (2-クロロシンナモイル) - ピペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (2-クロロシンナモイル) - ホモビペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (2-ナフトイル) - ピペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (2-ナフトイル) - ホモビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (2-ナフトイル) - ピペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (2-ナフトイル) - ホモビペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (N-ベンジルカルバモイル) - ホモビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (N-ベンジルカルバモイル) - ピペリジンアミド塩酸塩

1. プロリン-4- (N-ベンジルカルバモイル) - ホモビペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (N-3-クロロフェニルカルバモイル) - ピペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (N-3-クロロフェニルカルバモイル) - ホモビペリジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (N-3-クロロフェニルカルバモイル) - ピペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-1- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ホモビペラジンアミド塩酸塩

1. - プロリン-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) - ピペリジンアミド塩酸塩

L-プロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモペリジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 10 D-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 20 D-プロリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-シンナモイル-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-シンナモイル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-シンナモイル-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 30 D-プロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 40 D-プロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩  
 50 D-プロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモペラジンアミド塩酸塩



D-チオプロリン-4-シンナモイル-ビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-シンナモイル-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-(2-クロロシンナモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラジンアミド塩酸塩  
 D-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビペラジンアミド塩酸塩  
 などを挙げることができる。又本反応に用いることでの前記式化5で表わされる化合物としては例えば  
 ベンチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソブロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ベンチルアルコール、ネオペ

ンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプチルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シクロベンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロベンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアソリジン、3,4-デヒドロピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、2-エトキシカルボニルアゼチジン、エトキシカルボニルアゼチジン、2-ヒドロキシメチルアゼチジン、ヒドロキシメチルアゼチジン、2-エトキシカルボニルピロリジン、3-エトキシカルボニルピロリジン、2-ヒドロキシメチルピロリジン、3-ヒドロキシメチルピロリジン、2-エトキシカルボニルチアソリジン、4-エトキシカルボニルチアソリジン、2-ヒドロキシメチルチアソリジン、4-ヒドロキシメチルチアソリジン、2-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン、エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン、2-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン、3-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン、2-メトキシカルボニル-ビペリジン、3-メトキシカルボニル-ビペリジン、4-メトキシカルボニル-ビペリジン、2-ヒドロキシメチル-ビペリジン、3-ヒドロキシメチル-ビペリジン、4-ヒドロキシメチル-ビペリジン、3-メトキシカルボニル-モルホリン、2-ヒドロキシメチル-モルホリン、3-ヒドロキシメチルチオモルホリンなどを挙げることができる。  
 〔0026〕本反応を行なうにあたっては、前記式化4の1'が水酸基である化合物と、前記式化5のE'が水酸原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として  
 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩(EDC)  
 シクロヘキシルカルボジイミド(DCC)  
 2-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

- ・N-ヒドロキシスクシニミド共存下のジシクロヘキサカルボジイミド
- ・クロロ炭酸エチル
- ・クロロ炭酸イソブチル
- ・塩化2,6-ジクロロベンゾイル
- ・塩化ビクロイル
- ・塩化メタルスルホニル
- ・塩化4-メチルベンゼンスルホニル

などを使用することができる。

【0027】更に本反応を行なうにあたっては、前記式化4のE<sub>1</sub>と前記式化5のE<sub>2</sub>が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として縮合剤(E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>が同一で水素原子)

- ・カルボニルジイミダゾール
- ・クロロ炭酸フェニル
- ・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0028】いずれの場合の反応においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタノン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。又、反応は30℃ないし-20℃において円滑に進行するものである。

【0029】尚、前記化1におけるCに置換基を有する場合、適宜処理することにより、目的とするアシル誘導体に導くことができる。例えば、前記化1におけるCにアルコキシカルボニル基を有する場合、水素化ホウ素リチウム等、一般に還元反応に用いられる還元剤を用いてアルコール体に導き、更にアルコール体をビリジンで酸化する鉛塩等、一般に酸化反応に用いられる酸化剤を用いてアルデヒド体に導くことができる。又、前記化1におけるWにs-ベンジルシステイン残基を有する場合、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキサイドに導き、更に、炭酸カリウム等の塩基を用いてデヒドロアラニン残基に導くことができる。

【0030】参考例1 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-2-カルボン酸

D, L-2-ビペリジンカルボン酸(5.5g)を2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)に溶解し、氷冷攪拌下にベニジルオキシカルボニルクロリド-33%トルエン溶液(25ml)および2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)を同時に滴下し、さらに室温にて2時間攪拌したのち反応溶液をエーテルで2回洗浄し、水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで2回抽出した。水層に有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を得た(7.98g)。

【0031】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.43( m, 5H), 5.05~5.20( m, 2H), 3.90~4.35( m, 2H), 2.88~3.25( m, 2H), 2.45~2.60( m, 1H), 2.03~2.15( m, 1H), 1.40~1.80( m, 3H)

参考例2 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-3-カルボン酸

D, L-ビペリジン-3-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(10.71g)。

【0032】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.45( m, 5H), 5.17( s, 2H), 4.85~5.05( m, 1H), 4.00~4.19( m, 1H), 2.93~3.15( m, 1H), 2.15~2.35( m, 1H), 1.20~1.80( m, 5H)

参考例3 1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(50.35g)。

【0033】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.41( m, 5H), 5.13( s, 2H), 4.00~4.23( m, 2H), 2.85~3.05( m, 2H), 2.52( t, 10.8Hz, 3.9Hz, 1H), 1.80~2.03( m, 2H), 1.55~1.80( m, 2H)

参考例4 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-アセチジン-2-カルボン酸

既知の方法(Agr. Biol. chem. vol37 No3, 049(1973))に従って合成したD, L-アセチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(9.87g)。

【0034】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.43( m, 5H), 5.16( s, 2H), 4.75~4.90( m, 1H), 3.90~4.10( m, 2H), 2.40~2.65( m, 2H)

参考例5 L-1-ベンジルオキシカルボニル-アセチジン-2-カルボン酸レーゼチジン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た。収量・1.96g)

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.43( m, 5H), 5.16( s, 2H), 4.75~4.90( m, 1H), 3.90~4.10( m, 2H), 2.40~2.65( m, 2H)

参考例6 ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩

ビペリジン-4-カルボン酸(25g)をエタノール(200ml)に懸濁し、氷冷攪拌下に塩化チオニル(28.9ml)を滴下し、室温で18時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残留物をエタノールに溶解し、エーテルを加え析出する結晶を濾取し、乾燥し標記化合物を得た(36.3g)。

【0035】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 4.18( g, 7.1Hz, 2H), 3.30~3.45( m, 2H), 2.99~3.14( m, 2H), 2.57~2.78( s, 1H), 2.05~2.30( m, 4H), 1.27( t, 7.1Hz, 3H)

参考例7 1-シクロベンタンカルボニルビペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(5.8g)を塩化メチレン(100ml)に溶解

1. 氷冷攪拌下にトリエチルアミン(6.57g)を加え、次いでシクロヘンタンカルボニルクロリド(5.2g)を滴下した。18時間攪拌後反応溶液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら水酸化ナトリウム(1.3g)の水溶液を加え2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで抽出(2回)。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(5.9g)。

【0036】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 4.30~4.55(m, 1H), 3.80~4.10(m, 1H), 2.70~3.25(m, 3H), 2.59 (tt, 1.0H, 4.1Hz, 1H), 1.40~2.05(m, 12H)

参考例8 1-(チオフェン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

チオフェン-2-カルボニルクロリドを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(4.44g)。

【0037】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.43~7.48(m, 1H), 7.25~7.33(m, 1H), 7.03~7.08(m, 1H), 4.21~4.45(m, 2H), 3.05~3.29(m, 2H), 2.67 (tt, 10.5Hz, 4.1Hz, 1H), 1.95~2.09(m, 2H), 1.72~1.87(m, 2H)

参考例9 1-イソノイル-ビペリジン-4-カルボン酸

亜化ベンゾイルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(10.1g)。NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.35~7.45(m, 5H), 4.40~4.70(m, 1H), 3.60~3.90(m, 1H), 2.95~3.16(m, 2H), 2.63 (tt, 10.6Hz, 4.1Hz, 1H), 1.60~2.15(m, 4H)

参考例10 1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアノ酸フェニルエストルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.73g)。

【0038】NMR(δ, CD<sub>3</sub>OD) : 7.20~7.37(m, 4H), 6.97~7.04(m, 1H), 4.02~4.15(m, 2H), 2.95~3.10(m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02(m, 2H), 1.58~1.75(m, 2H)

参考例11 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-トルエンスルホニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13g)。

【0039】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64 (d, 8.3Hz, 2H), 7.33 (d, 7.5Hz, 2H), 3.60~3.70(m, 2H), 2.44~2.63(m, 3H), 2.10~2.53(m, 2H), 2.29 (tt, 10.7Hz, 4.0Hz, 1H), 1.75~2.05(m, 2H)

参考例12 1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-4-クロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(2.78g)をテトラヒドロフランに懸濁

1. 氷冷下攪拌にトリエチルアミン(2.91g)及び1-N

-ベンジルオキシカルボニルプロリン-N-トロフェニルニステル(4.44g)を加えた。18時間攪拌後溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル-1N-塩酸に溶解した。有機層を分離したのち、有機層を10%炭酸ナトリウム溶液で6回、水次いで飽和食塩水で洗浄し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(4.03g)。

10 【0040】このようにして得たエステル体(3.2g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながら水酸化ナトリウム(658mg)の水溶液を加え2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後標記化合物を得た(2.51g)。

【0041】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.20~7.42(m, 5H), 4.97~5.26(m, 2H), 3.45~4.86(m, 5H), 1.30~3.40(m, 11H)

参考例13 1-(L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリン(3.17g)及びN-ヒドロキシシコハク酸イミド(1.36g)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、氷冷攪拌下にジシクロヘキシルカルボニルイミド(2.45g)の塩化メチレン溶液を滴下し、30分攪拌後室温でさらに2時間攪拌した。氷冷下反応液に参考例6で得られた化合物(2.30g)及びトリエチルアミン(2.4g)を加え18時間攪拌した。不溶物を滤去し、滤液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、N-(L-N-ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(3.12g)。

【0042】このようにして得たエステル体(2.3g)を参考例11に準ずる方法で加水分解を行ない標記化合物を得た(1.67g)。

【0043】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.11~7.45(m, 5H), 5.00~5.30(m, 2H), 3.23~3.40(m, 1H), 3.00~3.18(m, 1H)

参考例14 1-エトキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボン酸

クコル炭酸エチルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(6.10g)。

【0044】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 4.14 (q, 7.1Hz, 2H), 3.98~4.23(m, 2H), 2.80~3.00(m, 2H), 2.51 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.87~2.00(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H), 1.26 (t, 7.1Hz, 3H)

50 参考例15 1-(tert-ブトキシカルボニル)-ビペリ

## ジン-4-カルボン酸

ジ-*t*-ブチル-ジカルボナートを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(8.68g)。

[0045] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 3.90~4.15(m, 2H), 2.77~2.94(m, 2H), 2.49(t, 1H, 3.8Hz, 1H), 1.85~1.97(m, 2H), 1.56~1.73(m, 2H), 1.46(s, 3H)

参考例16 1-アセチル-ビペリジン-4-カルボン酸

無水酢酸を用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(0.14g)。

[0046] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 4.34~4.46(m, 1H), 3.74~3.87(m, 1H), 3.10~3.23(m, 1H), 2.80~2.93(m, 1H), 2.59(t, 1H, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.91~2.05(m, 2H), 1.59~1.80(m, 2H)

参考例17 1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアニ酸ベニルエステルを用い参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.94g)。

[0047] NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.17~7.38(m, 5H), 4.35(s, 2H), 3.87~4.05(m, 2H), 2.84~3.04(m, 2H), 2.52(t, 1H, 11.0Hz, 4.0Hz, 1H), 1.80~1.99(m, 2H), 1.45~1.83(m, 2H)

参考例18 1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸

3-フェニルプロピオニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(15.73g)。

[0048] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.10~7.40(m, 5H), 4.35~4.54(m, 1H), 3.65~3.88(m, 1H), 2.97(t, 1H, 8.0Hz, 2H), 2.64(t, 1H, 8.0Hz, 2H), 2.40~3.15(m, 3H), 1.75~2.05(m, 2H), 1.45~1.75(m, 2H)

参考例19 1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボン酸

ビペリジン-4-カルボン酸(4.65g)を2N-NaOH(18ml)に溶解し、氷冷下搅拌しながら、塩化シンナモイル(5.00g)および2N-NaOH(18ml)を同時に加えた。1時間搅拌後に滤液をエーテルで2回洗浄し、水層に濃塩酸を加え酸性(pH=1)にした。析出した結晶を濾取、水洗後エタノールから再結晶し、標記化合物を得た(6.539g)。m.p. 189.5~191.1°C

NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.59~7.64(m, 2H), 7.55(d, 1H, 6Hz, 1H), 7.32~7.44(m, 3H), 7.15(d, 1H, 15.6Hz, 1H), 4.38~4.48(m, 1H), 4.15~4.25(m, 1H), 3.25~3.40(m, 1H), 2.93~3.06(m, 1H), 2.64(t, 1H, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.94~2.08(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H)

参考例20 1-フェニルアセチル-ビペリジン-4-カルボン酸

フェニルアセチルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(11.28g)。

[0049] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.20~7.37(m, 5H), 4.34~4.47(m, 1H), 3.70~3.86(m, 1H), 3.75(s, 2H)

H, 3.00~3.15(m, 1H), 2.81~2.97(m, 1H), 2.52(t, 1H, 1.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.35~2.00(m, 4H)

参考例21 1-(4-フェニルブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-フェニルブチリルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(20.6g)。

[0050] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.14~7.33(m, 5H), 4.32~4.49(m, 1H), 3.64~3.80(m, 1H), 2.97~3.15(m, 1H), 2.74~2.93(m, 1H), 2.67(t, 1H, 7.5Hz, 2H), 2.56(t, 1H, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 2.34(t, 1H, 7.6Hz, 2H), 1.96(t, 1H, 7.6Hz, 2H), 1.85~2.03(m, 2H), 1.57~1.73(m, 2H)

参考例22 1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

2-クロロシンナモイルクロリドを用いて参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た(14.98g)。

[0051] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.98(d, 1H, 15.5Hz, 1H), 7.20~7.63(m, 4H), 6.86(d, 1H, 15.5Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.95~4.15(m, 1H), 2.85~3.38(m, 2H), 2.67(t, 1H, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.20~2.10(m, 4H)

参考例23 1-(3-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

3-クロロシンナモイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(12.54g)。

[0052] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.60(d, 1H, 15.5Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.23~7.43(m, 3H), 6.88(d, 1H, 5.4Hz, 1H), 4.35~4.60(m, 1H), 3.90~4.20(m, 1H), 2.90~3.42(m, 2H), 2.67(t, 1H, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.92~2.12(m, 2H), 1.68~1.88(m, 2H)

参考例24 1-(4-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

4-クロロシンナモイルクロリドを用いて参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た(11.61g)。

[0053] NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.62(d, 1H, 15.4Hz, 1H), 7.41~7.50(m, 2H), 7.30~7.40(m, 2H), 6.85(d, 1H, 15.4Hz, 1H), 4.35~4.62(m, 1H), 3.90~4.15(m, 1H), 2.90~3.40(m, 2H), 2.65(t, 1H, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.95~2.10(m, 2H), 1.68~1.85(m, 2H)

参考例25 1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6で得られる化合物(7.49g)をクロロホルム(100ml)に溶解し、氷冷搅拌下にトリエチルアミン(10.8ml)を加え、次いでイソシアニ酸2-クロロフェニルエステル(4ml)を滴下し、氷冷下1時間さらに室温で1時間搅拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノール(50ml)に溶解しNaOH(2.2g)の水溶液を氷冷下加えたのち室温に戻し1時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水に溶解しエタノールで2回洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性に

71

1. 振出した結晶を濾取、水洗、さらに冷エタノール、エーテルで洗浄後、乾燥し標記化合物を得た (7g)。

【0054】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 8.16 (dd 8.3Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33 (dd 8.0Hz, 1.5Hz, 1H), 7.22~7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dt 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 3.99~4.10 (m, 2H), 3.07~3.19 (m, 2H), 2.63 (tt 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.98~2.12 (m, 2H), 1.70~1.90 (m, 2H)

参考例26 1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアニ酸3-クロロフェニルエステルを用いて参考例25に準ずる方法で標記化合物を得た (9.03g)。

【0055】 NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.50 (t 1.9Hz, 1H), 7.18~7.30 (m, 2H), 6.98 (dt 7.5Hz, 1.9Hz, 1H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.12 (m, 2H), 2.57 (tt 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02 (m, 2H), 1.58~1.74 (m, 2H)

参考例27 1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)ビペリジン-4-カルボン酸

イソシアニ酸4-クロロフェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (9.08g)。

【0056】 NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.30~7.40 (m, 2H), 7.20~7.30 (m, 2H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.10 (m, 2H), 2.57 (t 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.89~2.02 (m, 2H), 1.57~1.75 (m, 2H),

参考例28 1-(1-ナフトイル)ビペリジン-4-カルボン酸

1-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (13.58g)。

【0057】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.75~7.92 (m, 3H), 7.36~7.58 (m, 4H), 4.68~4.80 (m, 1H), 3.35~3.50 (m, 1H), 2.90~3.27 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.50~2.20 (m, 4H)

参考例29 1-(2-ナフトイル)ビペリジン-4-カルボン酸

2-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.01g)。

【0058】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.80~8.97 (m, 4H), 7.45~7.65 (m, 3H), 4.40~4.75 (m, 1H), 3.60~4.00 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.65 (tt 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60~2.20 (m, 4H)

参考例30 N-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン

無水ビペラジン (20.7g) を水 (20mL) と酢酸 (200mL) との混合溶媒に溶解し、攪拌しながらベンジルオキシカルボニルクロリド (30mL) を滴下した。室温で1夜攪拌後、反応液へ濃塩酸 (10mL) と水 (100mL) を加えて、ジクロロメタンで3回洗浄した。水層を5.0% NaOH溶液を加えアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出した後、ジクロロメタン層を合わせて飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去し、標記化合物 (23.94g)を得た。

72

【0059】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.27~7.43 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (t 5.1Hz, 4H), 2.70~2.93 (m, 4H), 1.90 (s, 1H)

参考例31 ビペリジン-4-カルボン酸ベンジルエステル・塩酸塩

参考例15で得られた化合物 (7.5g) 及び1-N,N-ジメチルアミノビペリジン (4.39g) をベンゼン (150mL) に溶解し、氷冷攪拌ジシクロヘキシルカルボシミド (8.25g) を少量ずつ加えた。1時間攪拌下にベンジルアルコール (4.32g) のベンゼン (50mL) 溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去した。残留物を1N-塩酸水素、酢酸エチル溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後得られた結晶をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥することにより標記化合物を得た (8.3g)。

【0060】 NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.30~7.40 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.31~3.45 (m, 2H), 3.05~3.15 (m, 2H), 2.79 (tt, J=10.5Hz, 4Hz, 1H), 2.10~2.25 (m, 2H), 1.85~2.00 (m, 2H)

参考例32 3-(ビロリジン-1-カルボニル)ブロピオニ酸

無水コハク酸 (10g) をテトラヒドロフラン (200mL) に溶解し、氷冷攪拌下にビロリジン (19mL) を滴下し、その後室温で一夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を1N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去し、標記化合物を得た (9.49g)。

【0061】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 9.10~11.0 (bs, 1H), 3.47 (dt, J=12Hz, 6Hz, 4H), 2.55~2.80 (m, 4H), 1.99 (quintet, J=6Hz, 2H), 1.88 (quintet, J=6Hz, 2H)

参考例33 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)ブロピオニ酸

チアゾリジンを用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た (11.53g)。

【0062】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 8.10~9.60 (bs, 1H), 4.54 (d, J=21Hz, 2H), 3.81 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 3.06 (dt, J=30Hz, 6Hz, 2H), 2.50~2.80 (m, 4H)

参考例34 E-3-(ビロリジン-1-カルボニル)アクリル酸

フマル酸モノエチルエステル (9.7g) をクロロホルム (50mL) 溶液に、氷冷攪拌しながらジシクロヘキシルカルボシミド (13.88g) のクロロホルム (50mL) 溶液を滴下し、10分間攪拌後ビロリジン (5.6mL) のクロロホルム (50mL) 溶液を滴下した。さらに室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下、濃縮して得られる残留物を酢酸エチルに溶解し (不溶物は除去する) した。酢酸

エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたエステル体を参考例7に準ずる方法で加水分解を行い標記化合物を得た(2.65g)。

【0063】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30(d, J=15Hz, 1H)、6.88(d, J=15Hz, 1H)、3.45~3.55(m, 4H)、1.85~2.10(m, 4H)

参考例35 Z-(3-ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸

無水マレイン酸を用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(7.2g)。

【0064】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 6.57(d, J=12Hz, 1H)、6.39(d, J=12Hz, 1H)、3.55~3.70(m, 4H)、1.95~2.15(m, 4H)

参考例36 L-バリンピロリジンアミド

L-N-(t-ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(6.28g)のクロロホルム(150ml)溶液に、氷冷下攪拌下、ピロリジン(3.3ml)を滴下、室温で一夜攪拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3ml)、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を4N-HCl-酢酸エチル(50ml)に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後得られた結晶を水に溶解し、氷-10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を加えアルカリ性としクロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.2g)。

【0065】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 3.40~3.60(m, 4H)、3.28(d, J=6Hz, 1H)、1.80~2.01(m, 5H)、1.72(bs, 1H)、0.96(t, d=9Hz, 6H)

参考例37 L-バリン-チアゾリジンアミド

L-N-(t-ブトキシカルボニル)-バリン(3.259g)をクロロホルムに溶解させ、塩水で-10℃に冷し、トルエチルアミン(2.31ml)、クロロ炭酸エチル(1.45ml)を順に加え、15分間攪拌した。続いてチアゾリジン(1.22ml)を加え、一夜攪拌する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層と無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン)で精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チアゾリジンアミド(2.3g)を得た。

【0066】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チアゾリジンアミド(2.3g)を4N-HCl-酢酸エチルに溶解させ、30分間攪拌させた。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残留物を加え酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。次いで水層をNaHCO<sub>3</sub>でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.56g)を得た。

【0067】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 4.46~4.72(m, 2H)、3.68~4.02(m, 2H)、3.30~3.40(m, 1H)、2.95~3.14(m, 2H)、1.80~1.98(m, 1H)、1.65(bs, 2H)、0.99(d, 6, 8Hz, 3H)、0.95(d, 6, 7Hz, 3H)

参考例38 L-プロリンプロリジンアミド

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン・P-ニトロフェニルエステル(14.8g)のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下攪拌しながらピロリジン(6.6ml)を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し1N-塩酸、10%NaHCO<sub>3</sub>溶液で4回、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン(950mg)を懸濁させ水素雰囲気一夜攪拌した。反応液を濾液を減圧下濃縮し標記化合物を得た(5.17g)。

【0068】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 3.70~3.80(m, 1H)、3.33~3.60(m, 4H)、3.10~3.27(m, 1H)、2.82(dt, 1H)、0.84(t, 6, 9Hz, 1H)、2.45~2.65(m, 1H)、1.59~2.17(m, 8H)

参考例39 L-バリル-L-プロリノール・塩酸塩

L-プロリノール(1.97ml)のクロロホルム溶液に、氷冷下攪拌しながらL-N-(t-ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシンイミド(6.29g)を加えた。一夜攪拌後さらに1-ヒドロキシベンズトリアゾール(3.06g)、L-プロリノール(0.4ml)及びN-メチルモノホリン(4.40l)を加えた。一夜攪拌後残留物を1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>、次いで飽和食塩水で洗浄した。次にクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物とシリカゲルカラム、クロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、L-tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-プロリノール(2.67g)を得た。

【0069】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリル-プロリノール(2.67g)を4N-HCl-酢酸エチル(33ml)に溶解させ、30分攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、標記化合物(1.99g)を得た。

【0070】NMR(δ, CD<sub>3</sub>OD) : 4.35~4.48(m, 1H)、3.90~4.30(m, 2H)、3.20~3.70(m, 3H)、1.60~2.13(m, 5H)、0.98(d, 6, 8Hz, 3H)、0.92(d, 6, 8Hz, 3H)

参考例40 L-バリル-L-チオプロリンエチルエスチル塩酸塩

L-N-(t-ブトキシカルボニル)バリン(3.91g)のトルエン(9ml)溶液に塩水で冷し攪拌しながら、トリエチルアミン(2.52ml)次いでビバロイルクロリド(2.22ml)を加え、-5℃で2時間攪拌した。次いで室温に戻し1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をL-チオプロリンエチルエステル(3.2g)のトルエン溶液に加え、

一夜攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、0.5N  $\text{KHCO}_3$  溶液、水、0.5N-塩酸、水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、tert-ブチルオキシカルボニル-パリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g)を得た。得られたtert-ブチルオキシカルボニル-パリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g)を1N 塩酸-酢酸エチル (10ml)に溶解し、30分攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣物をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.50g)を得た。

【0071】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.80~5.20 (m, 2H), 4.63 (d, 9.0Hz, 1H), 4.20~4.32 (m, 1H), 4.20 (q, 7.1Hz, 2H), 3.19~3.45 (m, 2H), 2.15~2.40 (m, 1H), 2.7 (t, 7.1Hz, 3H), 1.17 (d, 7.0Hz, 3H), 1.09 (d, 6.9Hz, 3H)

参考例4-1 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニン  
L-メチオニンエチルエステル塩酸塩 (37.31g)のジクロロメタン溶液に、氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン (24.44ml)、参考例3の化合物 (46.08g)に次いで1エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボキシミド塩酸塩 (33.47g)を加えた。一夜攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水と $\text{NaHCO}_3$ 溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-メチオニンエチルエステル (63.05g)を得た。

【0072】 得られた前記エステル体 (63g)をメタノールに溶解した溶液に氷冷下攪拌しながら1N  $\text{NaOH}$  (328ml)を加え30分間攪拌した。反応溶液1N-塩酸を加え中和し、メタノール減圧留去した。得られた残留物1N  $\text{NaOH}$ を加えアルカリ性にし、エーテルで2回洗浄し、水層へ1N-塩酸を加えpH2とし、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (51.76g)を得た。

【0073】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45 (m, 5H), 6.51 (d, 7.3Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.65~4.74 (m, 1H), 4.10~4.32 (m, 2H), 2.75~2.97 (m, 2H), 2.56 (t, 7.1Hz, 2H), 2.36 (tt, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.95~2.29 (m, 2H), 1.78~1.94 (m, 2H), 1.55~1.77 (m, 2H)

参考例4-2 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-ブロリン  
-ブロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例4-1に準ずる方法で標記化合物を得た (9.09g)。

【0074】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.53~4.62 (m, 1H), 4.10~4.35 (m, 2H)

H), 3.49~3.71 (m, 2H), 2.70~3.00 (m, 2H), 2.18~2.61 (m, 1H), 1.55~2.45 (m, 8H)

参考例4-3 L-N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-チオプロリン  
L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩を用いて、参考例4-1に準ずる方法で標記化合物を得た (13.39g)。

【0075】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45 (m, 5H), 6.50~7.00 (bs, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.05~5.13 (m, 1H), 4.50~4.90 (m, 2H), 4.00~4.35 (m, 2H), 3.20~3.50 (m, 2H), 2.70~3.00 (m, 2H), 2.55~2.70 (m, 1H), 1.60~2.00 (m, 4H)

参考例4-4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例4-1に準ずる方法で標記化合物を得た (10.65g)。

【0076】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.04~4.33 (m, 2H), 2.75~3.00 (m, 2H), 2.37 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.23~2.14 (m, 14H)

参考例4-5 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-イソ酪酸  
 $\alpha$ -アミノイソ酪酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例4-1に準ずる方法で標記化合物を得た (0.72g)。

【0077】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.43 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.05~4.30 (m, 2H), 2.73~2.98 (m, 2H), 2.29 (tt, 11.0Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.93 (m, 4H), 1.56 (s, 6H)

参考例4-6 グリシン-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペラジンアミド塩酸塩

N-(t-ブトキシカルボニル)-グリシン (5.255g)のクロロホルム溶液に塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン (4.2ml)、次いでクロロ炭酸エチル (2.90ml)を加え、15分間反応させる。続いて参考例3-0で得られた化合物 (6.608g)を加え一夜攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0078】 得られた残留物 (5.5g)を4N-HCl-酢酸エチル (10ml)に溶解させ、30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.06g)を得た。

【0079】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.25~7.45 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.40~3.70 (m, 8H)

参考例4-7 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステ

l. 塩酸塩と参考例1.7で得られた化合物を用いて、参考例4.1に準ずる方法で標記化合物を得た(2.20g)。

【0080】 NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.15~7.35(m, 5H), 4.34(s, 2H), 4.02~4.14(d, 2H), 2.79~2.93(m, 2H), 2.52(t, 1H, J=11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.14(m, 14H)

参考例4.8 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 l. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例1.9で得られた化合物を用いて、参考例4.1に準ずる方法で標記化合物を得た(2.26g)。

【0081】 NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.55~7.70(m, 2H), 7.55(d, 15.5Hz, 1H), 7.32~7.46(m, 3H), 7.15(d, 1.5Hz, 1H), 4.47~4.72(m, 1H), 4.20~4.43(m, 1H), 3.15~3.35(m, 1H), 2.75~2.97(m, 1H), 2.64(t, 1H, 10.9Hz, 3.8Hz, 1H), 1.20~2.17(m, 14H)

参考例4.9 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 l. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例1.8で得られた化合物を用いて、参考例4.1に準ずる方法で標記化合物を得た(1.69g)。

【0082】 NMR ( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD) : 7.12~7.31(m, 5H), 4.46~4.57(m, 1H), 3.38~4.00(m, 1H), 2.85~3.10(m, 3H), 2.61~2.80(m, 3H), 2.53(t, 1H, J=11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20~2.13(m, 14H)

参考例5.0 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)-ブロビオン酸 無水コハク酸(900mg)及びトリエチルアミン(1.1g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、氷冷攪拌下参考例3.0の化合物(2.2g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、室温に戻し2日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1N-塩酸に溶解し有機相を含む酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.1g)。

【0083】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.31~7.42(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.45~3.70(m, 8H), 2.60~2.80(m, 4H)

参考例5.1 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-ブロビオン酸 無水コハク酸と参考例3.1の化合物から参考例5.0に準ずる方法で標記化合物を得た(1.7g)。

【0084】 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30~4.40(m, 1H), 3.75~3.86(m, 1H), 3.10~3.21(m, 1H), 2.80~2.95(m, 1H), 2.55~2.75(m, 5H), 1.90~2.05(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H)

実施例1 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(3.2g)およびL-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩

(L, 2.3g)のクロロホルム(200ml)溶液に、氷冷攪拌ドトルエチルアミン(1.22g)を加え、次いマジシクロヘキシカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜攪拌した。不溶物を滤去し、滤液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステロマー混合物として得た(2.96g)。

【0085】 尚、実施例において、TLCの展開溶媒は、R<sub>f</sub> : 塩化メチレン:アセトン=10:1, R<sub>f</sub> : 酢酸エチルを用いている。

【0086】 融点(℃) : 油状  
NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.31~7.36(m, 5H), 6.58~6.90(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.80~4.92(m, 1H), 4.60~4.75(m, 1H), 4.05~4.25(m, 3H), 2.85~3.10(m, 1H), 2.47(t, J=7.21Hz, 2H), 2.22~2.38(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.90~2.20(m, 2H), 1.40~1.75(m, 3H), 1.28(t, J=6.52Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>f</sub> 0.58

R<sub>f</sub> 0.62

実施例2 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-3-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(3.2g)と、L-メチオニンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(2.43g)。

融点(℃) : 78.5~80.5

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.31~7.40(m, 5H), 6.20~6.70(m, 1H), 5.13~5.15(m, 2H), 4.63~4.70(m, 1H), 4.16~4.25(m, 2H), 4.00~4.18(m, 2H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.45~2.55(m, 2H), 2.28~2.42(m, 1H), 2.05~2.20(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.83~2.05(m, 1H), 1.65~1.75(m, 1H), 1.43~1.57(m, 1H), 1.26~1.31(m, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>f</sub> 0.47

R<sub>f</sub> 0.53

実施例3 N-(1-ベンジルオキシカルボニルビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(4.23g)と、L-メチオニンエチルエステル-p-トルエンスルホン酸塩(3.2g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た(1.68g)。

融点(℃) : 91.2~96.4℃

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.36(m, 5H), 6.28(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.72(m, 1H), 4.21(q, J=14Hz, J=7.41Hz, 1H), 2.82~2.92(m, 2H), 2.47~2.53(m, 2H), 2.27~2.38(m, 3H), 2.12~2.23(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.94~2.04(m, 1H), 1.62~1.90(m, 2H), 1.29(t, J=7.62Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>f</sub> 0.38

R<sub>f</sub> 0.51

実施例4 N-(L-1-ベンジルオキシカルボニルビロリジン-2-カルボニル)(L)-メチオニンエチルエステル  
市販のL-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン(3.02g)、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(4.23g)のクロロホルム溶液に氷冷攪拌下、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(1.85g)、トリエチルアミン(1.22g)を加え、次いでジシクロヘキシカルボジイミド(2.62g)のクロロホルム溶液を滴下し、一夜攪拌した。不溶物を滤去し、滤液を1N-塩酸、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、饱和食塩水で洗净し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフーで精製し、標記化合物を得た(4.86g)。

【0087】融点(℃) : 69.7~72.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-7.37(□, 5H), 6.58-6.68(■, 1H), 5.17(s, 2H), 4.57-4.67(■, 1H), 4.28-4.40(■, 1H), 4.10-4.27(□, 2H), 3.40-3.62(■, 2H), 1.87-2.51(■, 6H), 2.06(△, 3H), 1.25-1.36(■, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.45R<sub>2</sub> 0.54

実施例5 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニルアセチジン-2-カルボニル)(L)-メチオニンエチルエステル

参考例4で得られた化合物(2.85g)と、L-メチオニンエチルエステルp-トルエンスルホン酸塩(4.23g)を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.64g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.36(s, 5H), 5.16(s, 2H), 4.62-4.78(□, 2H), 4.16-4.25(■, 2H), 3.88-4.05(■, 2H), 2.40-2.57(□, 2H), 2.05(s, 3H), 1.90-2.22(■, 3H), 1.26-1.31(■, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.43R<sub>2</sub> 0.52

実施例6 N-(D, L-1-ベンジルオキシカルボニルビペリジン-2-カルボニル)(L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物(2.63g)及びL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.30g)の塩化メチレン(1.50ml)に懸濁液に氷冷攪拌下トリエチルアミン(1.01g)、次いでL-エチル-3-(1,3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.97g)を加え、一夜攪拌した。反応混合物を1N-塩酸饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、饱和食塩水で洗净後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフーで精製し、標記化合物をジアステロマー混合物として得た(3.43g)。

【0088】收率

融点(℃) : 68.8~73.8

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.05-7.35(■, 10H), 6.25-6.52(■, 1H), 5.13(s, 2H), 4.72-4.88(■, 2H), 4.18(q, J=14.22Hz, J=7.2Hz, 2H), 3.85-4.08(■, 1H), 3.21(dd, J=13.95Hz, J=8.3Hz, 2H), 2.83-3.08(■, 2H), 2.17-2.58(■, 2H), 1.25-1.68(■, 1H), 1.21-1.27(■, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.62R<sub>2</sub> 0.69

10 実施例7 N-(1-ベンジルオキシカルボニルビペリジン-3-カルボニル)(L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物(1.71g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(1.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で合成し、シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィーでジアステロマーを分離した。

【0089】融点(℃) : 121.5~126.1 カラムで光に分取

20 NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.05-7.48(■, 10H), 6.05-6.48(■, 1H), 5.11(d, J=3.87Hz, 2H), 4.78-4.88(■, 1H), 4.16(q, J=14.25Hz, J=7.28Hz, 2H), 3.80-4.15(■, 2H), 3.16(dd, J=14.01Hz, J=6.03Hz, 2H), 3.03(dd, J=13.68Hz, J=6.33Hz, 2H), 2.18-2.30(■, 1H), 1.35-1.90(■, 4H), 1.23(t, J=7.11Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.50R<sub>2</sub> 0.62

融点(℃) : 115.1~115.9 カラムで先に分取

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.05-7.40(■, 10H), 5.93-6.28(■, 1H), 5.13(d, J=3.42Hz, 2H), 4.84(q, J=13.5Hz, J=5.7Hz, 1H),

30 4.13(q, J=14.31Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.90-4.11(■, 2H), 3.14(dd, J=13.77Hz, J=5.85Hz, 2H), 3.01-3.07(■, 2H), 2.17-2.33(■, 1H), 1.35-1.95(■, 4H), 1.25(t, J=7.17Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.50R<sub>2</sub> 0.59

実施例8 N-(1-ベンジルオキシカルボニルビペリジン-4-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.18g)と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩(2.78g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(5.03g)

融点(℃) : 100.0~105.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.04-7.44(■, 10H), 5.89(d, 7.5Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.86(dt, 7.7Hz, 5.8Hz, 1H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.27(■, 2H), 3.05-3.22(■, 2H), 2.72-2.92(■, 2H), 2.24(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.50-1.85(■, 4H), 1.26(t, 7.2Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.45R<sub>2</sub> 0.50

50 実施例9 N-(L-1-ベンジルオキシカルボニルビ

81

(ロリジン-2-カルボニル) L-フェニルアラニンエチルエステル  
1-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン (7.40 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (5.52 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (6.44 g)

融点 (℃) : 64.8~70.4

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.00~7.40 (m, 11H), 5.05~5.17 (m, 2H), 4.81 (q, J=14.16Hz, J=6.96Hz, 1H), 4.08~4.38 (m, 3H), 3.35~3.50 (m, 2H), 2.95~3.20 (m, 2H), 1.82 (brs, 2H), 1.20~1.28 (m, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.50

R<sub>f</sub> R: 0.57

実施例10 N-(1-ベンジルオキシカルボニル- $\alpha$ -ゼチジン-2-カルボニル) L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例5で得られた化合物 (1.90 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1.85 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.27 g)

融点 (℃) : 70.3~72.1

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.10~7.34 (m, 11H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (q, J=14.13Hz, J=6.81Hz, 1H), 4.67 (t, J=8.19Hz, 1H), 4.16 (q, J=14.28Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.95 (q, J=16.21Hz, J=7.92Hz, 1H), 3.80 (q, J=14.49Hz, J=8.40Hz, 1H), 3.19 (dd, J=13.77Hz, J=5.89Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.86Hz, J=6.96Hz, 1H), 2.20~2.50 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.11Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.47

R<sub>f</sub> R: 0.58

実施例11 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - (L) - パリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3.78 g) 及びL-バリンエチルエスチラ (2.49 g) の無水テトラヒドロフラン (10.0 ml) 溶液に、氷冷攪拌下カルボニルジメチダゾール (2.78 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄、水層は酢酸エチルで再抽出し、合併した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフにて精製することにより標記化合物を得た (1.67 g)。

(0.090) 収率

融点 (℃) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.27~7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.97 (d, 8.2Hz, 1H), 4.44 (dd, 8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 4.10~4.30 (m, 2H), 3.33~3.62 (m, 3H), 2.05~2.22 (m, 1H), 1.28 (t, 7.2Hz, 3H), 0.95 (d, 6.9Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.39

R<sub>f</sub> 0.52

実施例12 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.58 g) と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (2.43 g) を用いて、実施例11に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.337 g)

融点 (℃) : 107.0~108.6

10 NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.27~7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (q, 7.1Hz, 2H), 3.30~3.63 (m, 8H), 1.25~2.06 (m, 10H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.31

R<sub>f</sub> R: 0.49

実施例13 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - (L) - ロイシンエチルエスチル

参考例3で得られた化合物 (3.20 g) と、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (2.39 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (4.72 g)

融点 (℃) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.26~7.40 (m, 5H), 5.91 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (dt, 8.5Hz, 5.0Hz, 1H), 4.18 (q, 7.1Hz, 2H), 4.10~4.30 (m, 2H), 2.77~2.95 (m, 2H), 2.31 (tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.45~1.92 (m, 7H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H), 0.912 (d, 6.1Hz, 3H), 0.937 (d, 6.2Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.43

R<sub>f</sub> R: 0.52

30 実施例14 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - (L) - ロイシンメチルエスチル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシンメチルエスチル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.35 g)

融点 (℃) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.40 (m, 5H), 6.00 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59~4.68 (m, 1H), 4.10~4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.75~2.93 (m, 2H), 2.32 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.14~1.96 (m, 7H), 0.93 (d, 6.3Hz, 6H)

R<sub>f</sub> R: 0.39

R<sub>f</sub> R: 0.49

実施例15 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - (L) - ロイシン-*t*-*c*-1-ブチルエスチル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシン-*t*-*c*-1-ブチルエスチル塩酸塩 (2.23 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.84 g)

50 8.4 g)

融点(℃)：油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 5.81-5.92(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.51(dt, 8.38Hz, 5.15Hz, 1H), 4.08-4.30(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.29(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.37-1.99(m, 7H), 0.94(d, 6.2Hz, 6H)

Rf R: 0.51

R: 0.56

実施例16 N-(1-ベンジルオキシカルボニル- $\beta$ -ペリジン-4-カルボニル)-L-フェニルアラニンtert-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 29g)と、L-フェニルアラニンtert-ブチルエステル塩酸塩(1. 29g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 20g)

融点(℃)：87.4～88.3

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.09-7.42(m, 10H), 5.90-5.98(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.71-4.79(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.02-3.18(m, 2H), 3.70-3.91(m, 2H), 2.23(tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.88(m, 4H), 1.43(s, 9H)

Rf R: 0.50

R: 0.59

実施例17 N-(1-ベンジルオキシカルボニル- $\beta$ -ペリジン-4-カルボニル)グリシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(3. 24g)と、グリシンエチルエステル塩酸塩(1. 72g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3. 63g)

融点(℃)：98.1～100.6

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.95-6.08(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.11-4.34(m, 2H), 4.03(d, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-1.91(m, 4H), 1.29(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.26

R: 0.40

実施例18 N-(1-ベンジルオキシカルボニル- $\beta$ -ペリジン-4-カルボニル)-L-フェニルグリシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 63g)と、L-フェニルグリシンエチルエステルp-トルエンスルホン酸塩(3. 37g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3. 50g)

融点(℃)：115.1～116.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.45(m, 10H), 6.16(d, 6.8Hz, 1H), 5.56(d, 7.2Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05～4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75～2.95(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57～1.95(m, 4H)

Rf R: 0.39

R: 0.54

実施例19 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-4- $\beta$ -ペリジン)ザルコシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 63g)と、ザルコシン

ンスチルエステル塩酸塩(1. 34g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2. 57g)

融点(℃)：油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.32(m, 4H), 3.72(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.69-2.99(m, 3H), 1.60-1.85(m, 4H)

Rf R: 0.33

R: 0.36

実施例20 N-(1-ベンジルオキシカルボニル- $\beta$ -ペリジン-4-カルボニル)-L-アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 63g)と、L-アラニンエチルエステル塩酸塩(1. 54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2. 63g)

融点(℃)：95.0～98.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.43(m, 5H), 6.01-6.12(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.51-4.62(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2E), 4.06-4.31(m, 2E), 2.75-2.95(m, 2H), 2.30(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.95(m, 4H), 1.40(d, 7.1Hz, 3H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R: 0.32

R: 0.46

実施例21 N-(1-ベンジルオキシカルボニル- $\beta$ -ペリジン-4-カルボニル)- $\beta$ -アラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 63g)と、 $\beta$ -アラニンエチルエステル塩酸塩(1. 54g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2. 49g)

融点(℃)：101.9～103.4℃

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.41(m, 5H), 6.10-6.21(m, 1H), 5.12(s, 2E), 4.16(q, 7.2Hz, 2H), 4.08-4.30(m, 2H), 3.52(d, 5.8Hz, 5.9Hz, 2H), 2.72-3.91(m, 2H), 2.52(t, 5.9Hz, 2H), 2.22(tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.53-1.88(m, 4H), 1.27(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R: 0.20

R: 0.36

実施例22 N-(1-ベンジルオキシカルボニル- $\beta$ -ペリジン-4-カルボニル)-L-バリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 63g)と、L-バリンエチルニステル塩酸塩(1. 82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3. 20g)

融点(℃)：油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.42(m, 5H), 6.04(d, 8.7Hz, 1H), 5.13(s, 2E), 4.56(dd, 8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.31(m, 4H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.02-2.24(m, 1H), 1.60-1.92(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 7.0Hz, 3H)

Rf R: 0.42

R<sub>1</sub> 0.53

実施例23 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(-D)-バリンエチルエチル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、D-バリニエチルエステル塩酸塩(0.91g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.66g)

融点(℃)：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.45(m, 5H), 5.98(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.56(dd, 8.7Hz, 4.7Hz, 1H), 4.06-4.33(m, 4H), 2.74-2.93(m, 2H), 2.34(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.0-2.24(m, 1H), 1.59-1.95(m, 4H), 1.28(t, 7.2Hz, 3H), 0.93(d, 6.9Hz, 3H), 0.90(d, 6.9Hz, 3H)R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.41R<sub>3</sub> 0.55

実施例24 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(-L)-イソロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-イソロイシンメチルエステル塩酸塩(1.82g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.75g)

融点(℃)：101.9-103.4

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.26-7.41(m, 5H), 6.03(d, 8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.61(dd, 8.6Hz, 4.9Hz, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.75-2.95(m, 2H), 2.33(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.95(m, 5H), 1.35-1.50(m, 1H), 1.08-1.23(m, 1H), 0.92(t, 7.4Hz, 3H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.40R<sub>3</sub> 0.52

実施例25 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(-L)-ノルロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-ノルロイシンエチルエステル塩酸塩(0.978g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.35g)

融点(℃)：73.8-79.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.45(m, 5H), 6.03(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.53-4.63(m, 1H), 4.07-4.31(m, 4H), 2.73-2.96(m, 2H), 2.32(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.94(m, 6H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.16-1.41(m, 4H), 0.89(d, 6.9Hz, 3H)R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.40R<sub>3</sub> 0.57

実施例26 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(-L)-O-ベンジル-セリンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-O-ベンジル-セリンエチルエステル塩酸塩(1.30g)

を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1.92g)

融点(℃)：113.0～114.4

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.20-7.45(m, 10H), 6.31(d, 7.9Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.71(dt, 8.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.42-4.57(m, 2H), 4.20(q, 7.2Hz, 2H), 4.03-4.33(m, 2H), 3.61-3.95(m, 2H), 2.73-2.97(m, 2H), 2.31(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.42R<sub>3</sub> 0.54

実施例27 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(-L)-S-エチル-システインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、L-S-エチル-システインエチルエステル塩酸塩(1.07g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.59g)

融点(℃)：104.1～109.5

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.46(m, 5H), 6.25-6.38(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.78(dt, 7.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.22(q, 7.1Hz, 2H), 4.04-4.36(m, 2H), 2.72-3.10(m, 4H), 2.52(q, 7.4Hz, 2H), 2.35(tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.99(m, 4H), 1.30(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.4Hz, 3H)R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.41R<sub>3</sub> 0.55

実施例28 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(-L)-S-ベンジル-システインエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-S-ベンジル-システインエチルエステル塩酸塩(2.76g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.11g)

融点(℃)：79.2～79.8

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.21-7.42(m, 10H), 6.16(d, 7.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.73-4.81(m, 1H), 4.07-4.32(m, 4H), 3.69(s, 2H), 2.75-2.99(m, 4H), 2.26(tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.90(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.45R<sub>3</sub> 0.51

実施例29 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(-L)-チロシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-チロシンエチルエステル塩酸塩(2.46g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.00g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.26-7.42(m, 5H), 6.92(d, 8.4Hz, 2H), 6.73(d, 8.5Hz, 2H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.78-4.87(m, 1H), 4.20(q, 7.1Hz, 2H), 4.08-4.27(m, 2H)

2.95-3.15( $\delta$ , 2H), 2.70-2.93( $\delta$ , 2H), 2.25( $\delta$ , 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.85( $\delta$ , 4H), 1.28( $\delta$ , 7.2Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.20

R<sub>2</sub> 0.48

実施例3-0 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-O-ベンジル-ナロシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-O-ベンジルチロシンメチルエステル塩酸塩(3.22g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.29g)

融点(℃): 93.1~95.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.45( $\delta$ , 10H), 6.85-7.01( $\delta$ , 4H), 5.87(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.78-4.89( $\delta$ , 1H), 4.05-4.30( $\delta$ , 2H), 3.74(s, 3H), 2.99-3.15( $\delta$ , 2H), 2.72-2.92( $\delta$ , 2H), 2.24( $\delta$ , 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-1.85( $\delta$ , 4H)

R<sub>f</sub> R: 0.38

R<sub>2</sub> 0.53

実施例3-1 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-トリプトファンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(2.55g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.15g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 8.12-8.21( $\delta$ , 1H), 7.47-7.55( $\delta$ , 1H), 7.05-7.45( $\delta$ , 8H), 6.91-6.99( $\delta$ , 1H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91-4.99( $\delta$ , 1H), 4.03-4.26( $\delta$ , 2H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.11( $\delta$ , 2H), 2.68-2.88( $\delta$ , 2H), 2.18(t, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.82( $\delta$ , 4H)

R<sub>f</sub> R: 0.24

R<sub>2</sub> 0.46

実施例3-2 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-アクリル酸-エチルエステル

実施例2-8で得られた化合物(1.0g)のクロロホルム(3.0ml)溶液に攪拌下3.5%過酸化水素水溶液を加え、50℃で一夜攪拌した。反応液を室温に戻し1N-NaOH溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物のアセトニトリル(5.0ml)溶液に、炭酸カリウム(2.76mg)を加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで戻し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-1(1)に溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で分離することにより標記化合物を油状物として得た(3.5mg)。

【0.091】融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.81(s, 1H), 7.19-7.45( $\delta$ , 5H), 6.60(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.30(q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.38( $\delta$ , 2H), 2.77-2.98( $\delta$ , 2H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.98( $\delta$ , 4H), 1.35(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.25

R<sub>2</sub> 0.57

実施例3-3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.02g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.32g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.40( $\delta$ , 5H), 5.12(s, 2H), 4.45-4.52( $\delta$ , 1H), 4.10-4.32( $\delta$ , 2H), 3.71(s, 3H), 3.50-3.80( $\delta$ , 2H), 2.80-2.99( $\delta$ , 2H), 2.51-2.63( $\delta$ , 1H), 1.60-2.35( $\delta$ , 8H)

R<sub>f</sub> R: 0.32

R<sub>2</sub> 0.33

実施例3-4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(2.24g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.70g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45( $\delta$ , 5H), 5.13(s, 2H), 4.48-5.20( $\delta$ , 1H), 4.03-4.31( $\delta$ , 2H), 3.75(s, 3H), 3.11-3.17( $\delta$ , 2H), 2.70-3.03( $\delta$ , 2H), 2.44-2.70( $\delta$ , 1H), 1.52-2.00( $\delta$ , 4H)

R<sub>f</sub> R: 0.40

R<sub>2</sub> 0.46

実施例3-5 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-アセチジン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-アセチジン-2-カルボン酸メチルエ斯特塩酸塩(1.85g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.57g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45( $\delta$ , 5H), 5.12(s, 2H), 4.81-4.92( $\delta$ , 0.35H), 4.68-4.78( $\delta$ , 0.65H), 3.90-4.36( $\delta$ , 4H), 3.92(s, 0.33H), 3.76(s, 0.67H), 2.51-3.00( $\delta$ , 3H), 2.10-2.47( $\delta$ , 2H), 1.53-1.90( $\delta$ , 4H)

R<sub>f</sub> R: 0.26

R<sub>2</sub> 0.29

実施例3-6 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

89

ペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 71g)と、D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 20g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 52g)

融点(℃)：油状

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 7.25-7.43(m, 5H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.17(q, 7.3Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.19-3.34(m, 1H), 2.64-3.01(m, 3H), 2.21-2.40(m, 1H), 1.27-1.95(m, 9H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.40

R<sub>2</sub> 0.47

実施例3 7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 63g)と、D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 91g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 77g)

融点(℃)：油状

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 7.30-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.65(m, 1/2H), 4.00-4.32(m, 4 1/2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1/2H), 2.25-3.20(m, 4 1/2H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.60-2.00(m, 6H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.20-1.35(m, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.31

R<sub>2</sub> 0.42

実施例3 8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2. 42g)と、ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 27g)

融点(℃)：油状

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 7.25-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.32-4.13(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.96(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 2.72-2.98(m, 3H), 2.58-2.72(m, 1H), 2.54(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-2.05(m, 8H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.27

R<sub>2</sub> 0.38

実施例3 9 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソソ酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 32g)と、アミノイソ酸エチルエステル塩酸塩(1. 84g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 20g)

融点(℃)：76.9~81.7

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 7.14-7.43(m, 5H), 6.10(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55(s, 6H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.28

R<sub>2</sub> 0.46

実施例4 0 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0. 93g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0. 70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 88g)

融点(℃)：油状

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 7.25-7.41(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.14(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.30(t, 11.3Hz, 3.8Hz), 1.23-2.08(m, 14H), 1.22(t, 7.2Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.38

R<sub>2</sub> 0.52

実施例4 1 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0. 71g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0. 50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 73g)

融点(℃)：82.7~84.7

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 7.26-7.42(m, 5H), 5.94(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.16-2.32(m, 2H), 1.56-2.00(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.35

R<sub>2</sub> 0.52

実施例4 2 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 32g)と、2-アミノ安息香酸エチル(0. 826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 11g)

融点(℃)：非晶質

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 11.27(s, 1H), 8.72(d, 8.4Hz, 1H), 8.06(dd, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.05-7.13(m, 1H), 5.10-5.19(m, 2H), 4.39(q, 7.2Hz, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 2.80-3.03(m, 2H), 2.50(t, 1.1Hz, 3.8Hz, 1H), 1.58-2.10(m, 4H), 1.42(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.55

R<sub>2</sub> 0.60

実施例4 3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

91

ペリジン-4-カルボニル)-3-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 32g)と、3-アミノ安息香酸エチル(0. 826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 73g)

融点(℃) : 112.5 ~ 115.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.99(s, 1H), 7.93(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(d, 7.7Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.37(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.38(m, 2H), 2.77-3.02(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-2.04(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.36

R<sub>2</sub> 0.56

実施例4 4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-4-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1. 32g)と、4-アミノ安息香酸エチル(0. 826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 32g)

融点(℃) : 141.1 ~ 146.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 8.00(d, 8.7Hz, 2H), 7.60(d, 8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.36(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.35(m, 2H), 2.78-3.00(m, 2H), 2.43(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.70-2.03(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.35

R<sub>2</sub> 0.58

実施例4 5 N-(1-シクロヘキサンカルボニル-4-ビペリジン-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例7で得られた化合物(1. 13g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 15g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 5.68(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.70-4.80(m, 2H), 2.50-3.30(m, 3H), 2.39(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.15-2.10(m, 2H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.19

R<sub>2</sub> 0.39

実施例4 6 N-(1-チオフェン-2-カルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例8で得られた化合物(1. 20g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 18g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.11-7.47(m, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.76(s, 1H), 4.25-4.55(m, 2H), 4.15

92

(q, 7.1Hz, 2H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.37-2.53(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.18

R<sub>2</sub> 0.40

実施例4 7 N-(1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例9で得られた化合物(1. 17g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 27g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.35-7.48(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.45-4.90(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.60-4.00(m, 1H), 2.80-3.20(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.16

R<sub>2</sub> 0.35

実施例4 8 N-(1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例10で得られた化合物(1. 24g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 27g)

融点(℃) : 182.2 ~ 184.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.43(m, 4H), 7.00-7.09(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.95-4.18(m, 2H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.36(t, 11.11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.10

R<sub>2</sub> 0.42

実施例4 9 N-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル]-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例11で得られた化合物(1. 42g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 17g)

融点(℃) : 155.3 ~ 159.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.2Hz, 2H), 5.19(s, 1H), 4.11(q, 7.1Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34-2.52(m, 2H), 1.20-2.17(m, 15H), 1.20(t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.47

R<sub>2</sub> 0.59

実施例5 0 N-[1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-ブロリル)-ビペリジン-4-カルボニル]-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例12で得られた化合物(1. 80g)と、1-

ミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩  
(1. 04 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 02 g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.20-7.40(m, 5H), 5.83-6.05(m, 1H), 4.95-5.23(m, 2H), 1.25-4.78(m, 2H), 1.14(q, 6.9Hz, 2H), 3.40-4.20(m, 3H), 2.55-3.30(m, 2H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.10-2.52(m, 22H)

R<sub>f</sub> R : 0.12

R<sub>2</sub> : 0.21

実施例 5.1 N-(1-(L-N-ベンジルオキシカルボニル)-チオブロリル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例 1.3 で得られた化合物(1. 67 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルニステル塩酸塩(0. 92 g)を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 24 g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.20-7.45(m, 5H), 5.45-5.69(m, 1H), 4.72-5.27(m, 4H), 4.20-4.70(m, 2H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.65-4.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 4H), 2.15-2.50(m, 1H), 1.25-2.10(m, 10H), 1.23(t, 7.1Hz, 10H)

R<sub>f</sub> R : 0.17

R<sub>2</sub> : 0.39

実施例 5.2 N-(1-エトキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例 1.4 で得られた化合物(1. 01 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04 g)を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 80 g)

融点(℃) : 110.8~111.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 5.57(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.13(t, 7.1Hz, 2H), 4.03-4.28(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.79(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.09(m, 6H)

R<sub>f</sub> R : 0.25

R<sub>2</sub> : 0.40

実施例 5.3 N-(1-tert-ブチルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例 1.5 で得られた化合物(1. 15 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04 g)を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 03 g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 5.56(s, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.19(m, 2H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.27(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 3H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.08(m, 14

H)

R<sub>f</sub> R : 0.30

R<sub>2</sub> : 0.48

実施例 5.4 N-(1-アセチル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例 1.6 で得られた化合物(0. 856 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1. 04 g)を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 55 g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 5.59(s, 1H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 3.03-3.19(m, 1H), 2.63-2.80(q, 1H), 2.37(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.10(m, 14H)

R<sub>f</sub> R : 0.06

R<sub>2</sub> : 0.08

実施例 5.5 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-ビロリジン

参考例 3 で得られた化合物(3. 20 g)のクロロホルム溶液に氷冷攪拌下ビロリジン(3. 06 ml)、トリエナルアミン(1. 71 ml)、2-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4. 35 g)を順次加えた。一夜攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸水、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物(0. 45 g)を得た。

【0.092】融点(℃) : 88.0~88.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.11-4.38(m, 2H), 3.40-3.52(m, 4H), 2.72-2.96(m, 2H), 2.44-2.59(m, 1H), 1.60-2.05(m, 8H)

R<sub>f</sub> R : 0.21

R<sub>2</sub> : 0.22

実施例 5.6 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-チアゾリジン

参考例 3 で得られた化合物(3. 20 g)と、チアゾリジン(2. 18 g)を用いて、実施例 5.5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(3. 17 g)

融点(℃) : 沸状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-4.62(t, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 2.72-3.10(m, 4H), 2.48-2.65(m, 1H), 1.64-1.86(m, 4H)

R<sub>f</sub> R : 0.37

R<sub>2</sub> : 0.41

実施例 5.7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン

参考例 3 で得られた化合物(3. 24 g)と、ビペリジ

（2. 09 g）を用いて、実施例 5.5 に準ずる方法で標記化合物を得た。（0. 60 g）

融点（℃）：69.6～72.4

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.26-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.34-3.64(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.60-2.71(m, 1H), 1.49-1.90(m, 10H)

R<sub>f</sub> R<sub>c</sub> 0.35

R<sub>e</sub> 0.39

実施例 5.8 N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル）-モルホリン

参考例 3 で得られた化合物（3. 21 g）と、モルホリン（1. 06 g）を用いて、実施例 5.5 に準ずる方法で標記化合物を得た。（3. 32 g）

融点（℃）：84.7～87.7

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.28-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.40-3.72(m, 8H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.60-1.91(m, 4H)

R<sub>f</sub> R<sub>c</sub> 0.24

R<sub>e</sub> 0.25

実施例 5.9 N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル）-2-ホルミルビロリジン水素化ホウ素リナウム（5.47 mg）の無水テトラヒドロフラン（5.0 ml）懸濁液に氷冷攪拌下実施例 3.3 の化合物（1. 5 g）の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、次いでメタノール（5 ml）を滴下した。3 時間攪拌後反応液に水（1.5 ml）を加え、減圧下濃縮した。

残留物をクロロホルム-1N 塩酸に溶解し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。水層はクロロホルムで再抽出（2 回）し、先の有機層と合させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することによりブロノール誘導体（1. 17 g）を得た。ブロノール誘導体（0. 66 μg）の無水ジメチルスルホキシド（1.0 ml）溶液にトリエチルアミン（1. 13 ml）を加え次いでビペリジン-3-酸化イオウ（1. 29 g）の無水ジメチルスルホキシド溶液を滴下した。3.0 分間攪拌後反応溶液を氷水にあけ、酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた酢酸エチル層を 10% - クエン酸水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（0. 56 g）を得た。油状物質。

【0.094】 NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：9.48-9.59(m, 1H), 7.22-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.55(m, 3H), 3.53-3.72(m, 2H), 2.62-3.00(m, 3H), 1.60-2.35(m, 8H)

R<sub>f</sub> R<sub>c</sub> 0.19

R<sub>e</sub> 0.23

実施例 6.0 N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル）-2-ホルミルチアゾリジン

実施例 3.4 で得られた化合物（0. 30 g）を用いて、

実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。（0. 28 g）

融点（℃）：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：9.45(s, 1H), 7.23-7.44(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.93-5.02(m, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.10-4.37(m, 2H), 3.12-3.40(m, 2H), 2.59-3.00(m, 3H), 1.45-1.94(m, 4H)

R<sub>f</sub> R<sub>c</sub> 0.20

R<sub>e</sub> 0.36

10 実施例 6.1 N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル）-2-ホルミルアセチジン 実施例 3.5 で得られた化合物（0. 70 g）を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。（0. 33 g）

融点（℃）：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：9.70-9.85(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-5.05(m, 1H), 3.85-4.35(m, 4H), 2.20-3.00(m, 5H), 1.55-1.95(m, 4H)

R<sub>f</sub> R<sub>c</sub> 0.12

R<sub>e</sub> 0.10

実施例 6.2 N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル）-（L）-メチオニン-ビペリジン-アミド

参考例 4.1 で得られた化合物（3. 945 g）のクロロホルム溶液を塩冰で-10℃に冷却し、攪拌下トリエチルアミン（1. 4 ml）次いでクロロ炭酸エチル（0. 966 ml）を加えた。1.5 分間攪拌後ビペリジン（0. 989 ml）を加え、-10℃で 3.0 分間攪拌後、室温に戻してさらに 9.0 分間攪拌させた。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し、5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和食塩水、1N-塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物（3. 81 g）を得た。

【0.094】 融点（℃）：118.9～120.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.42(m, 5H), 6.68(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.00-5.13(m, 1H), 4.10-4.33(m, 2H), 3.35-3.61(m, 4H), 2.80-2.98(m, 2H), 2.38-2.61(m, 2H), 2.31(11, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.45-2.08(m, 12H)

R<sub>f</sub> R<sub>c</sub> 0.22

R<sub>e</sub> 0.29

実施例 6.3 N-（1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル）-（L）-メチオニン-ビロリジン-アミド

参考例 4.1 で得られた化合物（3. 95 g）と、ビロリジン（0. 711 g）を用いて、実施例 6.2 に準ずる方法で標記化合物を得た。（4. 18 g）

融点（℃）：非晶質

50 NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.42(m, 5H), 6.50-6.63(m, 1H), 5.

97

12(s, 2H), 4.80-4.92(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 3.30-3.57(m, 3H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.40-2.59(m, 2H), 2.31(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.56-2.09(m, 10H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.10R<sub>g</sub> 0.15

実施例64 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-<sup>(L)</sup>-メチオニン-チアゾリジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、チアゾリジン(0.892g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.90g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.43(m, 5H), 6.37-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.88-5.04(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.65-4.07(m, 1H), 3.11(t, 6.2Hz, 1H), 3.01(t, 6.4Hz, 1H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.55-2.12(m, 6H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.18R<sub>g</sub> 0.32

実施例65 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-<sup>(L)</sup>-バリン-ビロリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(2.50g)と、参考例36で得られた化合物(1.62g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.80g)

融点(℃)：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.24-7.46(m, 5H), 6.34(d, 8.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.07-4.32(m, 2H), 3.34-3.77(m, 4H), 2.71-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.12R<sub>g</sub> 0.24

実施例66 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-<sup>(L)</sup>-バリン-チアゾリジン-アミド

参考例3で得られた化合物(0.782g)と、参考例37で得られた化合物(0.56g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.95g)

融点(℃)：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.24-7.44(m, 5H), 6.18-6.31(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.43-4.78(m, 3H), 3.69-4.33(m, 4H), 2.96-3.17(m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H), 2.32(t, 11.11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.11(m, 5H), 0.97(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.17R<sub>g</sub> 0.39

実施例67 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

98

ペリジン-4-カルボニル)-<sup>(L)</sup>-プロリン-ビロリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、ビロリジン(0.30g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.86g)

融点(℃)：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.24-7.42(m, 5H), 5.12(s, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.08-4.33(m, 2H), 3.68-3.85(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 2.73-2.98(m, 2H), 2.50-2.14(m, 1H), 1.58-2.38(m, 12H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.05R<sub>g</sub> 0.07

実施例68 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-<sup>(L)</sup>-プロリン-チアゾリジン-アミド

参考例42で得られた化合物(1.50g)と、チアゾリジン(0.371g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.23g)

融点(℃)：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.24-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.46-4.81(m, 3H), 3.50-4.32(m, 6H), 2.66-3.23(m, 4H), 2.42-2.65(m, 1H), 1.50-2.33(m, 8H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.12R<sub>g</sub> 0.16

実施例69 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-<sup>(L)</sup>-チオプロリン-ビロリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、ビロリジン(0.361g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃)：油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.46(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.07(t, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.79(m, 2H), 4.09-4.32(m, 2H), 3.10-3.87(m, 6H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.54-2.71(m, 1H), 1.59-2.15(m, 8H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.09R<sub>g</sub> 0.18

実施例70 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-<sup>(L)</sup>-チオプロリン-チアゾリジン-アミド

参考例43で得られた化合物(1.89g)と、チアゾリジン(0.446g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.61g)

融点(℃)：非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>)：7.25-7.45(m, 5H), 5.02-5.19(m, 3H), 4.43-4.90(m, 4H), 3.63-4.37(m, 4H), 2.78-3.38(m, 6H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.61-1.92(m, 4H)

R<sub>f</sub> R<sub>i</sub> 0.18R<sub>g</sub> 0.32

実施例71 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ

ペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ビロリジン-アミド

参考例4-4で得られた化合物(1. 94g)と、ビロリジン(0. 361g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 04g)

融点(℃) : 187.9 ~ 189.0

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-7.45(m, 5H), 5.60(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.08-4.37(m, 2H), 3.28-3.65(m, 4H), 2.71-2.97(m, 2H), 2.34(t, 1, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.21-2.10(m, 18H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.05

R<sub>2</sub> 0.11

実施例7-2 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-チアゾリジン-アミド

参考例4-4で得られた化合物(1. 94g)と、チアゾリジン(0. 446g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 62g)

融点(℃) : 184.1 ~ 187.0

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-7.45(m, 5H), 5.69(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.09-4.35(m, 2H), 3.84(t, 1, 6.3Hz, 2H), 2.93(t, 1, 6.3Hz, 2H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.35(t, 1, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.23-2.08(m, 14H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.14

R<sub>2</sub> 0.29

実施例7-3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - アミノイソ酪酸-ビロリジン-アミド

参考例4-5で得られた化合物(0. 355g)と、ビロリジン(0. 074g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 34g)

融点(℃) : 167.9 ~ 169.1

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-7.41(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 3.55(t, 1, 6.8Hz, 4H), 2.74-2.92(m, 2H), 2.25(t, 1, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.04(m, 14H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.07

R<sub>2</sub> 0.09

実施例7-4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル) - アミノイソ酪酸-チアゾリジン-アミド

参考例4-5で得られた化合物(0. 355g)と、チアゾリジン(0. 100g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 14g)

融点(℃) : 142.1 ~ 144.0

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.27-7.41(m, 5H), 6.12(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.10-4.31(m, 2H), 3.87(t, 1, 6.3Hz, 2H), 3.01(t, 1, 6.3Hz, 2H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.26(t, 1, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.51-1.91(m, 10H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.09

R<sub>2</sub> 0.13

実施例7-5 N-(1-(N-ベンジルカルバモイ

ル) - ビペリジン-4-カルボニル) - (L) - ブロリン-ビロリジン-アミド

参考例1-7で得られた化合物(1. 31g)と、参考例3-8で得られた化合物(0. 846g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 28g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.21-7.39(m, 5H), 4.70-5.02(m, 1H), 4.64(dd, 8.1Hz, 3.9Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.01-4.15(m, 2H), 3.30-3.95(m, 6H), 2.80-2.97(m, 2H), 2.51-2.65(m, 1H), 1.67-2.36(m, 12H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.03

R<sub>2</sub> 0.01

実施例7-6 N-(1-(3-フェニルプロピオニル) - ビペリジン-4-カルボニル) - (L) - ブロリン-ビロリジン-アミド

参考例1-8で得られた化合物(3. 24g)と、参考例3-8で得られた化合物(2. 10g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(2. 25g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.13-7.35(m, 5H), 4.49-4.69(m, 2H), 3.30-3.92(m, 7H), 2.85-3.08(m, 3H), 2.50-2.79(m, 3H), 1.55-2.35(m, 12H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.08

R<sub>2</sub> 0.06

実施例7-7 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル) - (L) - ブロリン-ビロリジン-アミド

参考例1-9で得られた化合物(1. 43g)と、参考例3-8で得られた化合物(0. 846g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 62g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.63(d, 15.5Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 4.62-4.70(dd, 8.1Hz, 3.8Hz, 1H), 3.95-4.80(m, 2H), 3.31-3.86(m, 6H), 2.78-3.30(m, 2H), 2.62-2.77(m, 1H), 1.69-2.37(m, 12H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.04

R<sub>2</sub> 0.02

実施例7-8 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル) - ビペリジン-4-カルボニル) - 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ビロリジン-アミド

参考例4-7で得られた化合物(1. 89g)と、ビロリジン(0. 353g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 99g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.21-7.40(m, 5H), 5.70(s, 1H), 4.78-4.95(m, 2H), 4.42(d, 4.4Hz, 2H), 3.92-4.08(m, 2H), 3.30-3.61(m, 4H), 2.77-2.93(m, 2H), 2.35(t, 1, 11.5Hz, 3.8Hz,

101

1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R 0.03

Rg 0.02

実施例7 9 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ビロリジン-アミド

参考例4 8 で得られた化合物(1. 95 g)と、ビロリジン(0. 368 g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 35 g)

融点(℃) : 215.1 ~ 218.8

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.05(d, 15.5Hz, 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.31-7.43(m, 3H), 6.88(d, 15.4Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.49-4.85(m, 1H), 4.02-4.35(m, 1H), 2.60-3.65(m, 6H), 2.47(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20-2.11(m, 18H)

Rf R 0.04

Rg 0.03

実施例8 0 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ビロリジン-アミド

参考例4 9 で得られた化合物(1. 38 g)と、ビロリジン(0. 257 g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(0. 50 g)

融点(℃) : 173.8 ~ 174.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.14-7.35(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.56-4.71(m, 1H), 3.77-3.93(m, 1H), 3.25-3.68(m, 4H), 2.66-3.07(m, 3H), 2.51-2.78(m, 3H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.21-2.11(m, 18H)

Rf R 0.06

Rg 0.05

実施例8 1 N-(1-ベンゾイル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジンアミド 30

参考例9 で得られた化合物(1. 17 g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0. 732 g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 00 g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30-7.48(m, 5H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-4.85(m, 1H), 3.55-3.97(m, 2H), 3.30-3.56(m, 3H), 2.70-3.15(m, 2H), 2.43(t, 11.0Hz, 1.1Hz, 1H), 1.55-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.07

Rg 0.09

実施例8 2 N-(1-フェニルアセチル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例2 0 で得られた化合物(1. 24 g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0. 732 g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 26 g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.20-7.42(m, 5H), 6.22-6.36(m, 1H), 4.59(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.67(m, 1H), 3.83-3.96(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 3.32-3.55(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.60-2.78(m, 1H), 2.32(t, 11.2Hz, 3.7Hz, 1H), 1.38-2.07(m, 9H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H), 0.89(dd, 6.7Hz, 2.9Hz, 3H)

Rf R 0.05

Rg 0.07

実施例8 3 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例1 8 で得られた化合物(1. 44 g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0. 851 g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 02 g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.07-7.28(m, 5H), 6.24(d, 8.7Hz, 1H), 4.53(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.45-4.61(m, 1H), 3.69-3.83(m, 1H), 3.28-3.69(m, 4H), 2.78-2.98(m, 3H), 2.43-2.69(m, 3H), 2.28(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.37-2.02(m, 9H), 0.88(d, 6.8Hz, 3H), 0.83(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.05

Rg 0.07

実施例8 4 N-(1-(4-フェニルブチリル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例2 1 で得られた化合物(1. 38 g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0. 732 g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 60 g)

融点(℃) : 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.15-7.35(m, 5H), 6.31(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.53-4.66(m, 1H), 3.58-3.85(m, 2H), 3.30-3.56(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.68(t, 7.4Hz, 2H), 2.53-2.70(m, 1H), 2.32(t, 7.4Hz, 2H), 2.28-2.42(m, 1H), 1.55-2.10(m, 11H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.06

Rg 0.09

実施例8 5 N-(1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例1 9 で得られた化合物(1. 43 g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0. 851 g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 74 g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64(d, 15.5Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.40(d, 8.9Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.00-4.79(m, 2H), 3.36-3.77(m, 4H), 2.61-3.35(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 4.0Hz,

103

1H), 1.55-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.07

実施例8 6 N-(1-(2-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例2 2で得られた化合物(1. 47g)と、参考例3 6で得られた化合物(0. 851g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 88g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.96(d, 15.6Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H), 7.35-7.44(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.85(d, 15.6Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-5.78(m, 1H), 4.00-4.24(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.35-3.58(m, 3H), 3.02-3.30(m, 1H), 2.70-3.00(m, 1H), 2.45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.09

実施例8 7 N-(1-(3-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例2 3で得られた化合物(1. 47g)と、参考例3 6で得られた化合物(0. 851g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 74g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.57(d, 15.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.25-7.40(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.34(d, 8.9Hz, 1H), 6.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.80(m, 1H), 4.00-4.25(m, 1H), 3.63-3.75(m, 1H), 3.35-3.57(m, 3H), 3.04-3.35(m, 1H), 2.65-3.00(m, 1H), 2.45(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.09

実施例8 8 N-(1-(4-クロロシンナモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例2 4で得られた化合物(1. 47g)と、参考例3 6で得られた化合物(0. 851g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 95g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.59(d, 15.5Hz, 1H), 7.45(d, 8.6Hz, 2H), 7.34(d, 8.5Hz, 2H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.3Hz, 1H), 4.50-4.77(m, 1H), 4.00-4.25(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.36-3.58(m, 3H), 2.50

104

64-3.32(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.05

R<sub>2</sub> 0.08

実施例8 9 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例1 7で得られた化合物(1. 31g)と、参考例3 6で得られた化合物(0. 851g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 70g)

融点(℃)：192.8～193.8

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.22-7.38(m, 5H), 6.33(d, 8.8Hz, 1H), 4.67-4.86(m, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.90-4.07(m, 2H), 3.35-3.75(m, 4H), 2.78-2.92(m, 2H), 2.32(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.62-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.03

R<sub>2</sub> 0.02

実施例9 0 N-(1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例1 0で得られた化合物(1. 24g)と、参考例3 6で得られた化合物(0. 732g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 55g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.38(m, 4H), 6.99-7.07(m, 1H), 6.45(s, 1H), 6.28-6.40(m, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.35-3.58(m, 3H), 2.88-3.04(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.62-2.09(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.02

R<sub>2</sub> 0.06

実施例9 1 N-(1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド

参考例2 5で得られた化合物(1. 41g)と、参考例3 6で得られた化合物(0. 732g)を用いて、実施例5 5に準ずる方法で標記化合物を得た。(1. 86g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 8.17(dd, 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, 8.0Hz, 1.5Hz, 1H), 7.24(t, 8.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d, 1.15Hz, 7.6Hz, 1H), 6.36(d, 9.2Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.64-3.75(m, 1H), 3.37-3.57(m, 3H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.41(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>1</sub> 0.11

実施例9 2 N-[(1-(N-3-クロロフェニル-カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例2 6 で得られた化合物(1.41g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86g)

融点(℃) : 200.1 ~ 202.4

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.46(t, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.30(m, 2H), 6.99(dt, 1.8Hz, 6.1Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.39(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.60-3.73(m, 1H), 3.35-3.55(m, 3H), 2.86-3.02(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

R<sub>1</sub> R 0.03R<sub>2</sub> 0.09

実施例9 3 N-[(1-(N-4-クロロフェニル-カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例2 7 で得られた化合物(1.41g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.08g)

融点(℃) : 215.3 ~ 218.0

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.20-7.35(m, 5H), 6.55(s, 1H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.00-4.15(m, 2H), 3.62-3.73(m, 1H), 3.37-3.55(m, 3H), 2.87-3.02(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>1</sub> R 0.03R<sub>2</sub> 0.06

実施例9 4 N-[(1-(1-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例2 8 で得られた化合物(1.42g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.89g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.74-7.95(m, 3H), 7.33-7.64(m, 4H), 6.30-6.48(m, 1H), 1.83-1.99(m, 1H), 1.55-1.67(m, 1H), 3.60-3.76(m, 1H), 3.34-3.60(m, 4H), 2.83-3.08(t, 2H), 2.34-2.50(m, 1H), 1.50-2.13(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>1</sub> R 0.08R<sub>2</sub> 0.09

実施例9 5 N-[(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例2 9 で得られた化合物(1.42g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.80g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.82-7.95(m, 4H), 7.45-7.58(m, 3H), 6.36(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-5.00(m, 1H), 3.60-4.15(m, 2H), 3.35-3.60(m, 3H), 2.80-3.20(m, 1H), 2.38-2.52(m, 1H), 1.10-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>1</sub> R 0.08R<sub>2</sub> 0.10

実施例9 6 N-[(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル)メチル]カルバミン酸ビロリジン-アミド

参考例4 6 で得られた化合物(2.57g)の酢酸エチル(15ml)溶液にNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.59g)の水溶液(15ml)を加えた。塩水で-10℃に冷却し、攪拌しながらクロロ炭酸フェニル(1.88ml)を加え、さらに1時間攪拌させた。酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をエーテルより結晶化した。得られた結晶(1.0g)のクロロホルム溶液に、氷冷攪拌下ビロリジン(0.426ml)を加えた。一夜攪拌後、さらにビロリジン(0.426ml)を加え、一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテルヘキサンより結晶化させ、標記化合物(0.737g)を得た。

【0095】融点(℃) : 137.4 ~ 138.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.27-7.43(m, 5H), 5.15-5.37(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.08(m, 2H), 3.25-3.70(m, 12H), 1.80-2.00(m, 4H)

R<sub>1</sub> R 0.06R<sub>2</sub> 0.06

実施例9 7 N-[(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ビロリジン-アミド]

参考例1 1 で得られた化合物(1.42g)と、参考例3 6 で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施例5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.76g)

融点(℃) : 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.3Hz, 2H), 6.26(d, 8.8Hz, 1H), 4.58(dd, 8.9Hz, 6.3Hz, 1H), 3.60-3.82(m, 3H), 3.32-3.53(m, 3H), 2.44(s, 3H), 2.25-2.45

107

(m, 2H), 1.70-2.15(m, 9H), 0.92(d, J=6.7Hz, 3H), 0.86(d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.18

R<sub>d</sub> 0.25

実施例9 8 3 - (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸ビロリジンアミド

参考例3 0 で得られた化合物 (2.2 g) と、参考例3 2 で得られた化合物 (1.79 g) を用いて、実施例6 3 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.9 g)

融点 (℃) : 108.7 ~ 109.5

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.40-3.65(m, 12H), 2.60-2.75(m, 4H), 1.80-2.10(m, 4H)

R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.05

R<sub>d</sub> 0.07

実施例9 9 3 - (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例3 0 で得られた化合物 (2.2 g) と、参考例3 2 で得られた化合物 (1.98 g) を用いて、実施例6 3 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.7 g)

融点 (℃) : 151.1 ~ 152.0

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.41(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.82(dd, J=12Hz, 4Hz, 2H), 3.45-3.70(m, 8H), 3.10(t, J=6Hz, 1H), 2.99(t, J=6Hz, 1H), 2.70(s, 4H) R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.10

R<sub>d</sub> 0.13

実施例1 0 0 3 - (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸ビロリジンアミド

参考例3 1 で得られた化合物 (0.5 g) と、参考例3 2 で得られた化合物 (0.359 g) を用いて、実施例6 2 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.4 g)

融点 (℃) : 58.3 ~ 61.0

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.35-4.45(m, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.40-3.55(m, 4H), 2.50-2.90(m, 6H), 1.55-2.20(m, 8H)

R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.10

R<sub>d</sub> 0.11

実施例1 0 1 3 - (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) - プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例3 1 で得られた化合物 (0.5 g) と、参考例3 2 で得られた化合物 (0.397 g) を用いて、実施例6 2 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.3 g)

融点 (℃) : 61.3 ~ 65.6

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 3.75-3.95(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.09(t, J=6Hz, 1H), 2.98(t, J=6Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.55-2.05(m, 1H)

108

R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.18

R<sub>d</sub> 0.22

実施例1 0 2 E - 3 - (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - アクリル酸ビロリジンアミド

参考例3 0 で得られた化合物 (1.1 g) と、参考例3 4 で得られた化合物 (0.845 g) を用いて、実施例5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.74 g)

収率

融点 (℃) : 149.7 ~ 151.1

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.45(m, 6H), 7.24(d, J=13.8Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.45-3.75(m, 12H), 1.85-2.05(m, 4H)

R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.06

R<sub>d</sub> 0.10

実施例1 0 3 Z - 3 - (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン-4-カルボニル) - アクリル酸ビロリジンアミド

参考例3 5 で得られた化合物 (845 mg) のクロロホルム (50 ml) 溶液に、氷冷攪拌下ジシクロヘキシカルボジイミド (1.23 g) を少量ずつ加えた。30分間攪拌後参考例3 0 で得られた化合物 (1.1 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た (0.28 g)。

【0096】収率

融点 (℃) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.35(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.28(d, J=11Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.35-3.80(m, 12H), 1.80-2.05(m, 4H)

R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.06

R<sub>d</sub> 0.05

実施例1 0 4 E - 3 - (4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1-カルボニル) - アクリル酸ビロリジンアミド

参考例3 1 で得られた化合物 (1.53 g) と、参考例3 4 で得られた化合物 (0.845 g) を用いて、実施例5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.28 g)

融点 (℃) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.43(d, J=15Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.60(t, J=6Hz, 2H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 3.15-3.30(m, 1H), 2.90-3.03(m, 1H), 2.63(t, J=14Hz, 4.5Hz, 1H), 1.50-2.10(m, 8H)

R<sub>f</sub> R<sub>e</sub> 0.07

R<sub>d</sub> 0.10

50 実施例1 0 5 Z - 3 - (4-ベンジルオキシカルボニ

109

## ルーピペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸ビロリジンアミド

参考例3-1で得られた化合物(2.3g)と、参考例3-5で得られた化合物(1.35g)を用いて、実施例10-3に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.72g)

融点(℃)：油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.25(d, J=11Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(dt, J=13Hz, 3Hz, 1H), 3.75(dt, J=1.3Hz, 4Hz, 1H), 3.35-3.60(m, 4Hz), 3.18(dd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.95(dd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.58(tt, J=10Hz, 4Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 8H)

R<sub>f</sub> R: 0.08R<sub>d</sub>: 0.07実施例10-6 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)- $(L)$ -バリン-ビロリジンアミド

参考例3-6で得られた化合物(0.85g)及び参考例3-9で得られた化合物(1.101g)の無水テトラヒドロフラン溶液に氷冷攪拌下カルボニルジイミダゾール(0.811g)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解し、1N-塩酸、饱和食塩水、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、饱和食塩水で洗浄した。次にジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.13g)を得た。

【0097】收率

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.44(m, 5H), 5.31(d, 8.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.48(dd, 8.5Hz, 6.6Hz, 1H), 3.67-3.82(m, 1H), 3.33-3.62(m, 1H), 1.78-2.06(m, 5H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.93(d, 6.8Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.11R<sub>d</sub>: 0.17実施例10-7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)- $(L)$ -メチオニン-2-ホルミルビロリジンアミド

参考例4-1で得られた化合物(3.95g)と、L-アラニンメチルエスチル塩酸塩(1.66g)を用いて、実施例6-2に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例5-9に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(℃)：油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.46-9.63(m, 1H), 7.22-7.43(m, 3H), 6.32-6.41(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85-5.03(m, 1H), 4.00-4.65(m, 3H), 3.35-3.95(m, 2H), 2.40-3.00(m, 4H), 1.35-2.35(m, 14H)

R<sub>f</sub> R: 0.14R<sub>d</sub>: 0.19

## 実施例10-8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-50

ビペリジン-4-カルボニル)- $(L)$ -メチオニン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例4-1で得られた化合物(3.95g)と、L-チオアラニンメチルエスチル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例6-2に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例5-9に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.38g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.57(m, 1H), 7.24-7.45(m, 5H), 6.17-6.35(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.35-5.20(m, 4H), 4.05-4.34(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.23-2.70(m, 3H), 1.33-2.20(m, 9H)

R<sub>f</sub> R: 0.15R<sub>d</sub>: 0.43実施例10-9 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)- $(L)$ -バリン-2-ホルミルビロリジンアミド

参考例3で得られた化合物(2.21g)と、参考例3-9で得られた化合物(1.99g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたブコリール誘導体を用いて、実施例5-9に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 6.27(d, 8.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.66(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.49-4.58(m, 1H), 4.04-4.35(m, 2H), 3.56-3.91(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.31(tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.20(m, 10H)

R<sub>f</sub> R: 0.11R<sub>d</sub>: 0.22実施例10-10 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)- $(L)$ -バリン-2-ホルミルチアゾリジンアミド

参考例3で得られた化合物(3.42g)と、参考例4-0で得られた化合物(3.85g)を用いて、実施例5-5に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオアラニンメチルエスチル塩酸塩を用いて、実施例5-9に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(℃)：非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.48(s, 1H), 7.28-7.43(m, 5H), 6.40-6.60(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00-5.10(m, 6H), 3.10-3.44(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.31(dd, 11.4Hz, 3.7Hz, 1H), 1.50-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R: 0.10R<sub>d</sub>: 0.32実施例10-11 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)- $(L)$ -プロリン-2-ホルミルビロリジンアミド

参考例4-2で得られた化合物(2.38g)と、L-ブ

111

ロリノール (0. 607 g) を用いて、実施例 6.2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0. 22 g)

融点 (℃) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52(s, 1H), 7.25-7.41(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.54-4.72(m, 2H), 4.07-4.35(m, 2H), 3.48-3.95(m, 4H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.49-2.65(m, 1H), 1.40-2.32(m, 12H)

Rf R: 0.07

R<sub>g</sub> 0.07

実施例 1.1.2 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-アミノシクロヘキサンカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4.2 で得られた化合物 (2. 31 g) と、L-チオプロリノール (0. 802 g) を用いて、実施例 5.5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1. 82 g)

融点 (℃) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.60(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.33-5.45(m, 4H), 4.05-4.33(m, 2H), 3.53-3.83(m, 2H), 2.70-3.53(m, 4H), 2.45-2.65(m, 1H), 1.50-2.45(m, 8H)

Rf R: 0.06

R<sub>g</sub> 0.11

実施例 1.1.3 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-チオプロリン-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4.3 で得られた化合物 (3. 33 g) と、L-ブロリノール (0. 809 g) を用いて、実施例 6.2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0. 57 g)

融点 (℃) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52(s, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.05(t, 1.7.38Hz, 1H), 4.55-4.77(m, 3H), 4.07-4.34(m, 2H), 3.50-3.98(m, 2H), 3.12-3.45(m, 2H), 2.75-3.00(m, 2H), 2.54-2.70(m, 1H), 1.50-2.28(m, 8H)

Rf R: 0.08

R<sub>g</sub> 0.16

実施例 1.1.4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-チオプロリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4.3 で得られた化合物 (4. 40 g) と、L-チオプロリノール (1. 46 g) を用いて、実施例 5.5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリノール誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1. 50 g)

融点 (℃) : 非晶質

112

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.58(m, 1H), 7.25-7.43(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.10-5.50(m, 5H), 2.50-3.60(m, 7H), 1.45-2.10(m, 4H)

Rf R: 0.10

R<sub>g</sub> 0.29

実施例 1.1.5 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-アミノシクロヘキサンカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4.4 で得られた化合物 (2. 45 g) と、L-ブ

ロリノール (0. 607 g) を用いて、実施例 5.5 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0. 137 g)

融点 (℃) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.48(s, 1H), 7.25-7.46(m, 5H), 5.70(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40-4.51(m, 1H), 4.09-4.39(m, 2H), 3.42-3.67(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.36(dd, 11.5Hz, 3.7Hz, 1H), 1.20-2.20(m, 18H)

Rf R: 0.10

R<sub>g</sub> 0.18

実施例 1.1.6 N-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボニル)-L-バリン-2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 2.9 で得られた化合物 (4. 76 g) と、参考例 4.0 で得られた化合物 (4. 37 g) を用いて、実施例 6.2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1. 26 g)

融点 (℃) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.51(s, 1H), 7.80-8.00(m, 4H), 7.44-7.67(m, 3H), 6.11-6.29(m, 1H), 4.30-5.08(m, 5H), 3.60-4.20(m, 1H), 2.80-3.50(m, 4H), 2.30-2.53(m, 1H), 1.40-2.20(m, 5H), 1.07(d, 6.8Hz, 3H), 0.98(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.06

R<sub>g</sub> 0.15

実施例 1.1.7 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-L-バリン-2-ホルミルピロリジン-アミド

実施例 1.1 で得られた化合物 (1. 15 g) を参考例 7.4 に準ずる方法で加水分解し、得られたカルボン酸と L-ブロリノール (0. 361 g) を用いて、実施例 6.2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0. 80 g)

融点 (℃) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52(d, 1.6Hz, 1H), 7.27-7.45(m, 5H), 5.15(s, 3H), 4.48-4.57(m, 1H), 3.30-3.70(m, 9H), 1.85-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R: 0.09

R<sub>g</sub> 0.18

実施例 118 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ビペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホ  
ルミルビロリジン-アミド

参考例 5.0 で得られた化合物 (3 g) と L-ブロリノー  
ル (0.946 g) を用いて、実施例 6.2 に準ずる方法  
で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導  
体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化合物を得  
た。(1.1 g)

融点 (°C) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.49 (d, J=3Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H),  
5.14 (s, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 3.45-3.70 (m, 10H), 3.5  
0-3.90 (m, 4H), 1.90-2.15 (m, 4H)

R<sub>f</sub> R 0.09

R<sub>f</sub> 0.08

実施例 119 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-  
ビペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホ  
ルミル-ビロリジン-アミド

参考例 5.1 で得られた化合物 (1.7 g) と、L-ブロ  
リノール (0.606 g) を用いて、実施例 6.2 に準ず  
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノー  
ル誘導体を用いて、実施例 5.9 に準ずる方法で標記化  
合物を得た。(0.5 g)

融点 (°C) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.49 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H), 5.13 (s,  
2H), 4.30-4.45 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.57-3.75 (m, 2H),  
3.12 (t, J=12Hz, 1H), 2.55-2.90 (m, 6H), 1.90-2.10 (m, 6

10 H), 1.57-1.71 (m, 2H)

R<sub>f</sub> R<sub>1</sub> 0.12

R<sub>f</sub> 0.12

実施例 120 抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測  
定

抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定は芳本及び鶴  
(芳本忠および鶴大典、蛋白質核酸酵素、29, 127  
~133 (1984) の方法を一部改良して測定した。  
即ち、250mU/m<sup>l</sup> プロリンエンドペプチダーゼ溶  
液 50 $\mu$ l、被験薬溶液 (10%DMSO) 25 $\mu$ l、  
精製水 25 $\mu$ l 及び 200mMリン酸緩衝液 (pH 7.  
0) 350 $\mu$ l を含む混合液を 37°C で 3 分間加温し  
た。反応は 2.5mM Z-Gly-Pro-pNA 溶液  
(40%Dioxan) 50 $\mu$ l を加えて開始し、37°C で正確に 10 分間反応した後、10%トリトン X-  
100 を含む酢酸緩衝液 (pH 4.0) 500 $\mu$ l を加  
えて反応を停止し、410nm の吸光度 (a) を測定  
した。

20 [0.98] 同時に被験薬溶液の代わりに 10%DMS  
O 溶液のみを用いた盲検の吸光度 (b) を測定し、プロ  
リルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、5  
0% 阻害に必要な量 (IC<sub>50</sub>) を求めた。

[0.99] [(b-a)/b] × 100

[0.100]

[表1]

実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	6.0	67	0.12	89	0.55
8	13.0	58	0.10	94	0.075
13	8.3	69	0.23	95	0.0069
20	5.3	70	0.14	107	0.0039
22	4.6	71	0.33	108	0.0020
26	8.5	72	5.50	109	0.00054
29	4.6	75	0.50	110	0.00007
40	3.5	76	0.26	111	0.0011
41	6.1	77	0.24	112	0.0039
53	6.4	79	1.10	113	0.0012
61	0.67	80	2.70	114	0.0015
64	0.59	83	0.24	115	0.0005
65	0.056	85	0.17	117	0.0017
56	0.062	86	0.032	118	0.0057
		119	0.00019	119	0.0026

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5	発明記号	序内整理番号	F 1	技術表示箇所
C 07 C 69/74		Z 9279-4H		
69/757		Z 9279-411		
271/38		6917-4H		
317/24		8217-4H		
317/14		8217-4H		
C 07 D 205/04		7019-4C		
207/16		7019-4C		
207/18		7019-4C		
211/60		9165-4C		
211/62		9165-4C		
211/96		9165-4C		
223/06		6701-4C		
225/02		6701-4C		
243/04		7180-4C		
401/06		8829-4C		
413/06		8829-4C		
417/06		9051-4C		
A 61 K 31/16		8413-4C		
31/165		8413-4C		
31/185		8413-4C		
31/19		8413-4C		
31/195	A E D	8413-4C		
31/215		8413-4C		
31/22		8413-4C		
31/235		8413-4C		
31/255		8413-4C		
31/265		7475-4C		
31/30		7475-4C		

(72)発明者 関根 安男

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内

(72)発明者 柴田 吕裕

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内

(72)発明者 関根 安男

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内

(72)発明者 高崎 和彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**